

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Роль липопротеина (a) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний; влияние генетических особенностей пациентов на эффект реабилитации после инфаркта миокарда

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Корь у взрослых в период эпидемического неблагополучия; эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Современные способы оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом; исследование токсических и аллергенных свойств мелиттина из отечественного пчелиного яда



# ЭКСПРЕСС ТЕРАПИЯ БОЛИ



ОДОБРЕНО  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ  
АССОЦИАЦИЕЙ РОССИИ

Реклама



## КЕТОРОЛ® ЭКСПРЕСС

Кеторолак 10 мг. Таблетки, диспергируемые в полости рта.



Таблетки быстро растворяются  
во рту за несколько секунд<sup>1</sup>



Применяется при сильной боли<sup>1</sup>



КЕТОРОЛ ЭКСПРЕСС – победитель  
в национальной премии «Товар года-2020»,  
в номинации Нестероидный  
Противовоспалительный Препарат

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторол® Экспресс. Государственный реестр лекарственных средств, дата обращения 01.06.2020.

Dr.Reddy's

РЕКЛАМНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Гепле Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## PMЖ

№ 12, 2020

### Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

### Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <http://www.rmj.ru>

### главный редактор

А.Д. Каприн

### шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

### медицинский редактор

И.А. Королева

### редактор-корректор

Т.В. Дека

### директор по развитию

А.М. Шутая

### коммерческий директор

О.В. Филатова

### отдел рекламы

М.М. Андрианова

### дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

### отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

### техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомзлов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 75 000 экз. Заказ № 286552

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования Фе-  
дерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

### Дата выхода в свет

14.12.2020

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ»

**Ж**урнал «PMЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

### Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

# Содержание

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

<b>Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний</b> <i>О.В. Цыганкова, К.И. Бондарева, Л.Д. Латынцева, А.А. Старичкова</i>	4
<b>Влияние генетических особенностей на максимальное потребление кислорода и систолическую функцию левого желудочка в норме и в реабилитационном периоде после острого инфаркта миокарда</b> <i>С.Е. Головенкин, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов, Ю.В. Орлова, Е.Ю. Пелипецкая</i>	9
<b>Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа в клинической практике</b> <i>Ф.О. Ушанова, М.Я. Измайлова, В.М. Плахотня</i>	14
<b>Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики</b> <i>В.В. Голошубина, Д.И. Трухан, Н.В. Багишева</i>	17
<b>Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета</b> <i>М.Д. Ардатская</i>	24
<b>Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе</b> <i>В.Б. Василюк, М.В. Фаропонова, Г.И. Сыраева</i>	30
<b>Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия</b> <i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова</i>	36

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

<b>Исследование токсических и аллергенных свойств мелиттина, полученного из отечественного пчелиного яда</b> <i>Т.Г. Федоскова, А.И. Мартынов, А.Н. Пампура, О.В. Миславский, Д.В. Шабанов, С.Р. Маштакова, Е.Д. Головкина</i>	50
<b>Современные лечебно-диагностические инструменты оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом. Алгоритм комплексной терапии</b> <i>Э.В. Чурюкина, О.П. Уханова</i>	56

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

<b>Корь у взрослых в период эпидемического неблагополучия. Ретроспективное исследование</b> <i>Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова</i>	61
<b>Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей</b> <i>С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка, А.Д. Музыка, Д.В. Усенко, С.В. Шабалина, А.Ю. Медкова, А.В. Горелов, Ж.Б. Понежева</i>	66

## ГИНЕКОЛОГИЯ

<b>Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии</b> <i>О.И. Летяева</i>	72
---	----

## ОНКОЛОГИЯ

<b>Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза</b> <i>К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, К.Р. Ишмуратова</i>	77
--	----

# Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний

Д.м.н. О.В. Цыганкова<sup>1,2</sup>, К.И. Бондарева<sup>2</sup>, к.м.н. Л.Д. Латынцева<sup>2</sup>, А.А. Старичкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

<sup>2</sup>НИИТПМ — филиал ИЦИГ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>ФИЦ ФТМ, Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные литературы и клинические рекомендации, отражающие роль липопротеина (а) (Лп(а)) как проатерогенного фактора. Показана распространенность выраженного повышения этого показателя и сделан акцент на уровне сердечно-сосудистого риска у таких пациентов, который сопоставим с таковым при наследственной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Проведен обзор имеющихся и разрабатываемых лекарственных средств, оказывающих влияние на Лп(а). Наряду с этим представлено собственное клиническое наблюдение пациентки с уровнем Лп(а) 440,25 нмоль/л (при референсных значениях до 50 нмоль/л), перенесшей в возрасте 45 лет транзиторную ишемическую атаку на фоне ранее не диагностированной артериальной гипертонии. В дальнейшем пациентка имела контролируемую артериальную гипертонию, принимала на регулярной основе комбинированную гипотензивную терапию и розувастатин 10–20 мг/сут с достижением целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности. Несмотря на это, в 54 года перенесла дебют стенокардии напряжения, а в возрасте 56 лет при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в связи с цервикалгиями были выявлены признаки перенесенного ишемического инсульта в правой гемисфере неизвестной давности, что демонстрирует неблагоприятный вклад высокого уровня Лп(а) в патогенез атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** липопротеин (а), дислипидемия, атеросклероз-ассоциированные заболевания, очень высокий сердечно-сосудистый риск.

**Для цитирования:** Цыганкова О.В., Бондарева К.И., Латынцева Л.Д., Старичкова А.А. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний. РМЖ. 2020;12:4–8.

## ABSTRACT

Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis

O.V. Tsygankova<sup>1,2</sup>, K.I. Bondareva<sup>2</sup>, L.D. Latyntseva<sup>2</sup>, A.A. Starichkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk

<sup>3</sup>Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

The article analyzes the literature data and clinical recommendations reflecting the role of lipoprotein (a) (Lp(a)) as a pro-atherogenic factor. The article shows the prevalence of a marked increase in this indicator. It also highlights the level of cardiovascular risk in such patients, which is comparable to that in hereditary heterozygous familial hypercholesterolemia. A review of available and developed medicines affecting Lp(a) was conducted. Along with this, we present our own clinical case of a female patient with a Lp(a) level of 440.25 nmol/l (with reference values up to 50 nmol/l) who experienced a transient ischemic attack at the age of 45 years in the setting of previously underdiagnosed arterial hypertension. Subsequently, the patient had preventable arterial hypertension, took combined antihypertensive therapy and rosuvastatin 10–20 mg/day on a regular basis with the target values achievement of low-density lipoprotein cholesterol. Despite this, at the age of 54, she experienced the onset of angina pectoris, and at the age of 56, magnetic resonance imaging of the brain in connection with cervicgia revealed signs of an ischemic stroke of unknown duration in the right hemisphere. It shows the adverse contribution of Lp(a) high level to the pathogenesis of diseases associated with atherosclerosis.

**Keywords:** lipoprotein (a), dyslipidemia, diseases associated with atherosclerosis, high cardiovascular risk.

**For citation:** Tsygankova O.V., Bondareva K.I., Latyntseva L.D., Starichkova A.A. Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis. RMJ. 2020;12:4–8.

## ВВЕДЕНИЕ

Ведущей причиной развития атеросклероза в настоящее время считается нарушение липидного обмена и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) как главного показателя для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР). Близок к ЛНП липопротеин (а) (Лп(а)), функциональ-

ное и патофизиологическое значение которого до сих пор окончательно не определено, несмотря на большое количество оригинальных и обзорных статей, посвященных этой проблематике начиная с 1963 г., когда частица Лп(а) была впервые описана норвежским профессором в области медицинской генетики Kare Berg.

## Структура Лп(а)

Лп(а) представляет собой частицу ЛНП, содержащую молекулу аполиipoproteина А (апоА), ковалентно связанную с аполиipoproteином В-100 (апоВ) дисульфидной связью (рис. 1) [1].

Уникальность белка апоА заключается в том, что он не обнаруживается более ни в одном из классов липопротеинов и имеет высокую степень гомологии (до 90%) крингл-домену плазминогена. Ген, ответственный за синтез белка апоА, локализован в длинном плече 6-й хромосомы, рядом с геном плазминогена. Однако связи между высоким содержанием Лп(а) и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий продемонстрировано не было [2]. Крингл-домены — это автономные белковые участки, которые складываются в петли, стабилизируемые дисульфидными связями, и играют большую роль в межбелковых взаимодействиях коагуляционного каскада, а также при связывании различных медиаторов (взаимодействие протеинов и фосфолипидов, биологических мембран). Существует десять типов крингл-доменов. Среди них только тип домена 2 варьирует по числу копий от 2 до 40, что обуславливает наличие множества изоформ белка и гетерогенность структуры Лп(а) в популяции [3]. АпоА гидрофилен и может связываться с поврежденным эндотелием сосудов, как и плазминоген [4]. Частицы Лп(а) имеют диаметр менее 70 нм, легко проникают через эндотелиальный барьер, где, подобно ЛНП, накапливаются и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

## Метаболизм и биологическая роль Лп(а)

Лп(а) синтезируется в печени, там же происходит и его катаболизм. На поверхности гепатоцитов находится множество рецепторов, участвующих в процессе эндоцитоза молекул Лп(а), включая скавенджер-рецепторы В<sub>1</sub> и рецепторы фибриногена [3]. Наряду с печеночным путем деградации, существует и почечный. В проспективном исследовании было обнаружено, что уровень апоА и апоВ у пациентов на гемодиализе значительно ниже, нежели у здоровых наблюдаемых, в то время как различия в скорости их синтеза обнаружено не было [6]. Период полураспада Лп(а) длиннее, чем у ЛНП, и составляет 3,3 сут.

Индивидуальный уровень Лп(а) приблизительно на 90% обусловлен генетически [7]. Единой точки зрения на физиологическую роль Лп(а) не существует, несмотря на большое количество фундаментальных и клинических работ по этой теме. Африканцы отличаются повышенной концентрацией Лп(а), которая в среднем в 7 раз превышает этот показатель у представителей европейской и азиатской популяций [8]. Учитывая высокую гетерогенность структуры данной молекулы, можно предполагать, что значимость Лп(а) различна не только у лиц разных рас, но и в разных популяциях одной и той же расы. А.В. Тихоновым в 1980–1992 гг. проводилось сравнительное исследование уровня Лп(а) в рамках скрининговой программы неорганизованного населения одного из районов г. Новосибирска, коренных жителей Чукотки и Горного Алтая. Было обнаружено, что высокое содержание этого липопротеина более характерно для коренного населения Чукотки, проживающего в экстремальных климатических условиях азиатской части континента. Возможно, это связано с преобладанием в их питании таких пищевых компонентов, как мясо животных и морского зверя, животных жиров [8].

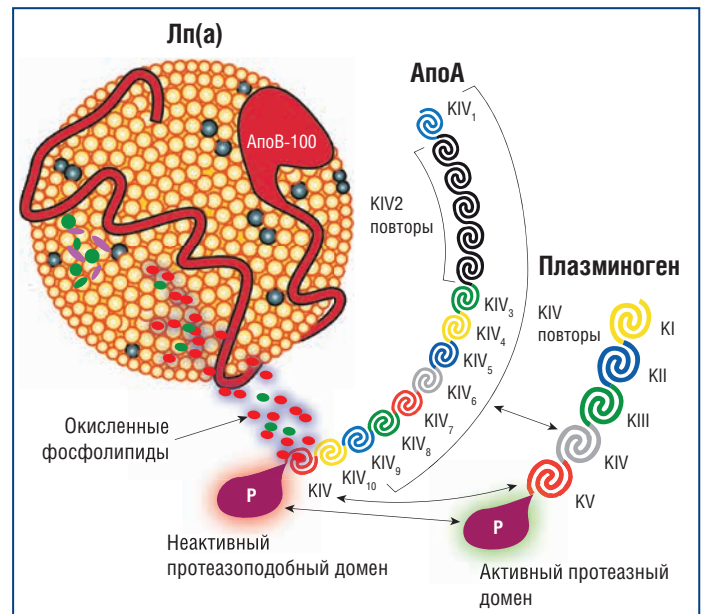


Рис. 1. Структура и состав Лп(а) (адаптировано из [1])

Существует гипотеза, которая предполагает участие Лп(а) в репарации тканей. Предполагается, что доставка ХС к тканям, в которых идет активный процесс репарации, может проходить через связь Лп(а) и фибрина. Из-за структурной гомологии доменов апоА также может обладать качествами различных факторов роста, включая фактор роста гепатоцитов [9].

## Механизмы атерогенеза с участием Лп(а)

Вероятно, атерогенность Лп(а) имеет многоступенчатый характер. Большая масса белков Лп(а) (35% пула) представлена комплексом апоВ/апоА с соотношением по молекулярной массе 2:1. Благодаря наличию такой специфической структуры Лп(а), наряду с ХС ЛНП, может связывать ХС и переносить его в сосудистую стенку [3]. Кроме того, под влиянием апоА высокогидрофобный апоВ приобретает способность растворяться в воде. Комплекс апоА с апоВ задерживает деградацию апоВ через классический рецепторный путь, создавая тем самым предпосылки для его более длительной циркуляции в плазме крови, модификационных изменений и поступления в клетки путем нерегулируемого эндоцитоза.

В свою очередь, Лп(а), легко проникая через эндотелиальный барьер [7], стимулирует экспрессию эндотелиоцитами молекул адгезии, а после окисления внутри атеросклеротической бляшки фагоцитируется макрофагами с трансформацией последних в пенные клетки и высвобождением провоспалительных цитокинов. Окисленные фосфолипиды мембран, которые в основном переносятся Лп(а), ковалентно связаны с белком апоА и обеспечивают дополнительный провоспалительный потенциал плазмы [10]. Дополнительно Лп(а) может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и способствовать возникновению дисфункции эндотелия. Оба механизма признаны ключевыми в развитии атеросклеротического процесса. Присутствие Лп(а) и его специфических компонентов апоА в атеросклеротических бляшках коронарных артерий еще раз подтверждает его атерогенные качества [3].

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Высокая концентрация Лп(а) в плазме крови связана с повышенным риском развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний, однако для большинства пациентов этот показатель является значительно более слабым фактором риска, чем уровень ХС ЛНП. По мнению европейских кардиологов и липидологов, отраженному в последних рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии (2019 г.), учитывая генетическую детерминированность уровня Лп(а), его крайне высокий уровень ( $>180$  мг/дл, или  $>430$  нмоль/л) может представлять собой новое наследственное нарушение обмена липидов, распространенность которого в 2 раза выше, чем гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а ССР у таких пациентов тождественны. В этой связи рекомендуется проводить определение уровня Лп(а) хотя бы один раз в жизни у каждого взрослого человека. Измерение Лп(а) также оправданно (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска, наряду с такими реклассификаторами, как каротидный атеросклероз более 25% и/или коронарный кальциноз более 100 ед. Агатстона [7].

Повышением уровня Лп(а) можно частично объяснить остаточный риск у пациентов, находящихся на адекватной липидснижающей терапии, когда достигаются целевые значения ХС ЛНП [11]. Метаанализ, включающий данные о сердечно-сосудистых исходах 29 069 пациентов, 14 536 из которых получали статины (исследования AFCAPS, CARDS, 4D, JUPITER, LIPID, MIRACL и 4S), показал, что даже на фоне терапии статинами при повышении уровня Лп(а) имелась положительная корреляция с комбинированной конечной точкой (острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация) в течение трех лет наблюдения. Пациенты, принимавшие симва-, аторва- или розувастатин и имеющие значение Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл, характеризовались повышением ССР на 43% в сравнении с теми, у кого показатели Лп(а) были  $<15$  мг/дл, учитывая поправку на иные факторы риска (возраст, пол, наличие ССЗ, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия (АГ), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)) [12]. В исследовании случай-контроль было выявлено, что Лп(а) в концентрации  $\geq 50$  мг/дл повышал риск ССЗ в 2 раза у молодых людей (менее 45 лет), в 3 раза у людей средней возрастной группы (45–60 лет), однако не играл значимой роли у пациентов старше 60 лет, что создает теоретические предпосылки для включения этого показателя в модели многофакторного прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклероз-ассоциированными заболеваниями, которые сейчас активно разрабатываются [13, 14].

## Липидснижающая терапия и Лп(а)

Уровень Лп(а) находится под строгим генетическим контролем, мало изменяется в течение жизни и значимо не снижается при соблюдении диеты и приеме обычных гиполипидемических препаратов. Несмотря на то, что обнаружена ассоциация между уровнем Лп(а) и повышенным ССР, до сих пор не хватает данных, говорящих о том, что снижение содержания Лп(а) улучшает прогноз [3]. Рандо-

мизированные исследования ниацина и ингибиторов транспортного белка холестеринных эфиров (cholesteryl ester transfer protein, CETP), уменьшающих концентрацию Лп(а) на 20–30%, не предоставили доказательств того, что его снижение обеспечивает уменьшение риска развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний сверх того, что ожидается при отмеченном снижении уровня липопротеинов, содержащих апоВ [15].

В то же время последние данные, касающиеся ингибиторов PCSK9, указывают на снижение уровня Лп(а) на 20–30% на фоне терапии этими препаратами, что, возможно, играет определенную роль в интегральном уменьшении ССР, ассоциированного с кумабами [16]. Необходимо отметить, что пациенты с мутациями, обуславливающими снижение количества рецепторов ЛНП, могут не ответить на терапию кумабами [17].

Другой препарат — мипомерсен, антисмысловый олигонуклеотид, чье действие направлено на снижение синтеза апоВ-100-содержащих липидов — ЛНП, Лп(а) — через мРНК. Несмотря на то, что мипомерсен был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2013 г. в качестве дополнительной терапии при семейной гиперхолестеринемии у пациентов старше 12 лет, Европейское медицинское агентство в том же году отказало в регистрации этого препарата из соображений безопасности, т. к. он вызывал побочные реакции (местные реакции при инъекциях, стеатоз печени, повышение уровня трансаминаз, гриппоподобные реакции). Мипомерсен снижает уровень ЛНП на 26,4%, Лп(а) — на 22,7% [18].

Еще одно направление, обеспечивающее плазменную редукцию Лп(а), — IONIS-APO(a)Rx, антисмысловая олигонуклеотидная молекула, которая избирательно взаимодействует с мРНК апоА. РНКаза H1, распознает дуплекс РНК-ДНК, образующийся, когда ISIS-APO(a)Rx связывается с комплементарной последовательностью мРНК апоА и расщепляет мишень, тем самым уменьшая синтез апоА и предотвращая образование Лп(а) (рис. 2) [19]. В первой фазе исследований на здоровых добровольцах, имеющих уровень Лп(а)  $\geq 25$  нмоль/л, IONIS-APO(a)Rx дозозависимо снижал содержание Лп(а), а при использовании максимальной дозировки препарата в 300 мг достигалось снижение до 77,8% [15].

В настоящее время аферез липидов — единственный метод значительного снижения уровня Лп(а) плазмы ( $>60\%$  за одну процедуру), показавший эффективность в обсервационных исследованиях, однако данный вид терапии является инвазивным и дорогостоящим, что ограничивает его применение в клинической практике [3]. Данные немецкого реестра липидного афереза показывают, что регулярное проведение процедуры у пациентов с высоким уровнем Лп(а) и ХС ЛНП на фоне липидкорректирующей терапии снижает риск сердечно-сосудистых событий [15].

Далее представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее редкость определения содержания Лп(а) даже в условиях «неклассического», прогрессирующего течения ССЗ и актуализирует необходимость включения его в стандарт липидного обследования хотя бы раз в течение жизни у любого взрослого согласно европейским и последним российским рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [20].



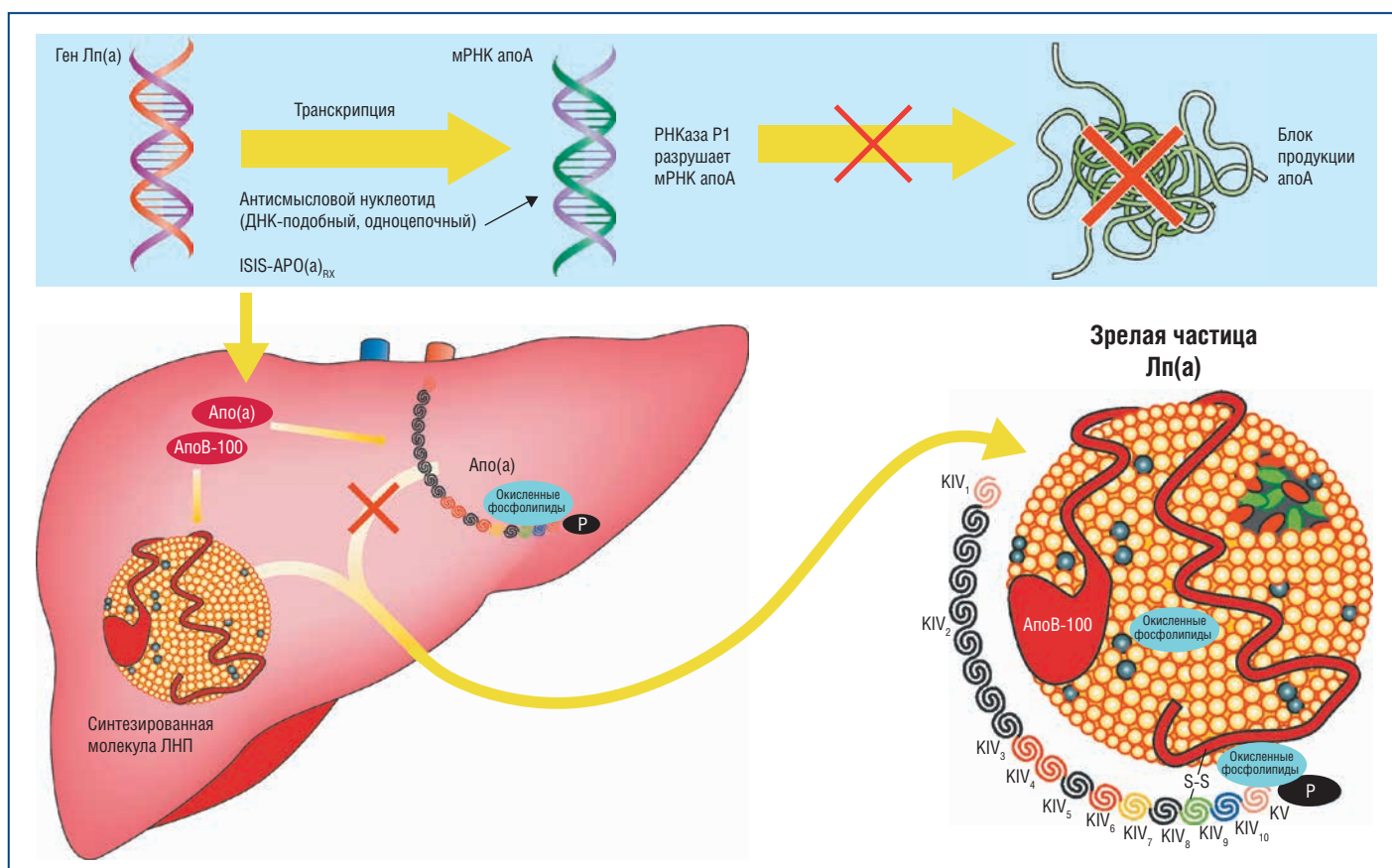


Рис. 2. Механизм, с помощью которого ISIS-APO(a)Rx подавляет синтез apoA 9 (адаптировано из [19])

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 62 года. В 2003 г. в возрасте 45 лет перенесла транзиторную ишемическую атаку, тогда же впервые была выявлена АГ II степени. В липидограмме: общий ХС 6,1 ммоль/л, ХС ЛНП 4,2 ммоль/л, ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л. Уровень глюкозы в крови 5,1 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (расчет по формуле СКД-ЕП) 98 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, содержание Лп(а) не определяли.

Семейный анамнез не отягощен, не курит, менструальный цикл регулярный. При осмотре клинически значимой патологии не выявлено, индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>. Наряду с ацетилсалициловой кислотой пациентке назначена трехкомпонентная гипотензивная терапия, включающая амлодипин, лозартан и гидрохлортиазид, достигнуты целевые значения артериального давления. Прием розувастатина 10 мг/сут позволил достичь желаемых значений липидного спектра — ХС ЛНП 2,4 ммоль/л (целевое значение ХС ЛНП на тот момент, согласно актуальным клиническим рекомендациям, <2,5 ммоль/л). С 49 лет регистрируется предиабет, принимает пролонгированную форму метформина в дозе 1500 мг/сут.

Несмотря на высокую приверженность медикаментозной терапии, у пациентки в возрасте 54 лет манифестировала ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стабильной стенокардии напряжения II функционального класса (ФК), снижение толерантности к физической нагрузке. В 56 лет в связи с частыми цервикалгиями, которые беспокоили без связи с повышением артериального давления, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и выявлены множественные мелкие сосудистые очаги раз-

мером 1,5–2,5 мм, признаки перенесенного правополушарного инфаркта мозга: очаги размером 15×20 мм в бассейне пограничного кровоснабжения средней мозговой артерии и передней мозговой артерии. Липидный профиль: ХС ЛНП 2,2 ммоль/л, триглицериды 1,47 ммоль/л.

В ноябре 2019 г. в возрасте 61 года находилась на плановом обследовании с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ III степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I степени (ФК II по NYHA). Хроническая церебральная ишемия, резидуальные явления острого нарушения мозгового кровообращения в правой гемисфере в бассейне пограничного кровоснабжения средней мозговой артерии, передней мозговой артерии. Выраженное повышение содержания Лп(а). Абдоминальное ожирение II степени. Нарушенная толерантность к глюкозе.

Пациентке проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз правой подключичной артерии 20–25%; стеноз на границе средней и дистальной трети левой общей сонной артерии 20–25% за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки; пролонгированный стеноз 25% в средней трети левой общей сонной артерии за счет неоднородной атеросклеротической бляшки. Проведено холтеровское мониторирование электрокардиографии: на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 135 в минуту зафиксирован единичный эпизод нисходящей депрессии сегмента ST в отведении V3–V5 с амплитудой 0,1 мВ. По данным эхокардиографии: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, уплотнение стенок аорты, фракция выброса левого желудочка — 62%.

Общий анализ крови и общий анализ мочи без клинически значимых изменений; скорость клубочковой фильтрации 92 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гликированный гемоглобин 5,6%, тиротропный гормон 3,5 мМЕ/л. На фоне терапии розувастатином 20 мг/сут в сочетании с эзетемибом 10 мг/сут: ХС ЛНП 1,4 ммоль/л, ХС ЛВП 1,1 ммоль/л, триглицериды 1,7 ммоль/л. Впервые проведенное измерение уровня Лп(а) показало значение 440,25 нмоль/л (при референсных значениях до 50 нмоль/л), что свидетельствует о наследственно обусловленном риске ССЗ, сопоставимом с риском гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Однако если в последнем случае сроки инициации липидкорректирующей терапии четко определены — у взрослых с момента постановки диагноза, а у детей с 8 лет [10], то при значительном повышении содержания Лп(а) время начала, тактика медикаментозного вмешательства, целевые значения липидов в рамках первичной и вторичной профилактики неизвестны. В настоящее время пациентка продолжает принимать подобранную ей ранее терапию, в т. ч. комбинированную гиполипидемическую (розувастатин 20 мг/сут в сочетании с эзетемибом в стандартной дозе), от предложенной ей замены эзетемиба на ингибитор PCSK9 отказалась по финансовым соображениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-видимому, значительное повышение уровня Лп(а) — широко распространенное генетическое заболевание, однако его истинная частота неизвестна в связи с крайне редким определением этой атерогенной частицы. Накопленные данные экспериментальных работ и клинических исследований отражают значимую патогенетическую роль апоА в атерогенезе, в связи с чем в европейских и российских клинических рекомендациях, посвященных дислипидемиям, указывается на необходимость определения уровня Лп(а) по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека. Несмотря на это, до настоящего времени не отработаны стратегии ведения пациентов в зависимости от степени повышения Лп(а), в т. ч. при его значительной эскалации до значений >430 нмоль/л.

В приведенном клиническом наблюдении у женщины с уровнем Лп(а) 440,25 нмоль/л, несмотря на высокую комплаентность пациентки и успешный контроль имеющихся модифицируемых факторов риска — АГ, дислипидемии, гипергликемии, наблюдалось прогрессирование церебрального атеросклероза с развитием ишемического инсульта и вовлечением коронарного бассейна, манифестировавшим стабильной стенокардией напряжения еще до 55-летнего возраста. В настоящее время сохраняется острая необходимость разработки протоколов и медикаментозных возможностей курации пациентов с повышенным уровнем Лп(а), который мог бы стать доступным, недорогим, воспроизводимым реклассификатором ССР.

*Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.*

## Литература

- Jawi M.M., Frohlich J., Chan S.Y. Lipoprotein (a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule. *J Lipids*. 2020;2020:3491764. DOI: 10.1155/2020/3491764.
- Koschinsky M.L., Marcovina S.M. Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity. *Curr. Opin. Lipidol*. 2004;15:167–174. DOI: 10.1097/00041433-200404000-00009.
- Wu M.F., Xu K.Z., Guo Y.G. et al. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Current understanding and future perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(6):739–748. doi.org/10.1007/s10557-019-06906-9.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein (a) Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57(8):1339–1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.
- Albers J.J., Koschinsky M.L., Marcovina S.M. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein (a) catabolism. *Kidney Int*. 2007;71:961–962. DOI:10.1038/sj.ki.5002240.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Тихонов А.В. Лп(а) липопротеид и атеросклероз. *Атеросклероз. Научно-практический журнал*. 2007;3(1):3–23. [Tikhonov A.V. Lp (a) lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis. Scientific and practical journal*. 2007;3(1):3–23 (in Russ.)].
- Donate L.E., Gherardi E., Srinivasan N. et al. Molecular evolution and domain structure of plasminogen-related growth factors (HGF/SF and HGF1/MSP). *Protein Sci*. 1994;3:2378–2394. DOI: 10.1002/pro.5560031222.
- Boffa M.B., Koschinsky M.L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:305–318. DOI: 10.1038/s41569-018-0153-2.
- Zhao Y., Delaney J.A., Quek R.G. et al. Cardiovascular disease, mortality risk, and healthcare costs by lipoprotein (a) levels according to low-density lipoprotein cholesterol levels in older high-risk adults. *Clin Cardiol*. 2016;39:413–420. DOI:10.1002/clc.22546.
- Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P. et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129:635–642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
- Rallidis L.S., Pavlakis G., Foscolou A. et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:29–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011.
- Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(8):28–33. [Lozhkina N.G., Khasanova M. Kh., Kuimov A.D. et al. Multivariate prediction of long-term outcomes in patients undergoing acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Cardiology*. 2017;57(8):28–33 (in Russ.)]. DOI:10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Vogt A. Lipoprotein (a) — antisense therapy. *Clin Res in Cardiology Suppl*. 2019;14(Suppl 1):51–56. DOI: 10.1007/s11789-019-00096-2.
- O'Donoghue M.L., Fazio S., Giugliano R.P. et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483–1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Бенимецкая К.С., Макаренкова К.С., Цыганкова О.В. и др. Отсутствие эффекта эволюкумаба у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1:67–71. [Benimetskaya K.S., Makarenkova K.V., Latyntseva L.D. et al. Evolocumab had no effect in young women with familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1:67–71 (in Russ.)].
- Fogacci F., Ferri N., Toth P.P. et al. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–766. DOI: 10.1007/s40265-019-01114-z.
- Graham M.J., Viney N., Crooke R.M., Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016;57(3):340–351. DOI: 10.1194/jlr.R052258.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42 (in Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

# Влияние генетических особенностей на максимальное потребление кислорода и систолическую функцию левого желудочка в норме и в реабилитационном периоде после острого инфаркта миокарда

К.м.н. С.Е. Головенкин<sup>1</sup>, профессор С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, профессор В.Н. Максимов<sup>2</sup>, Ю.В. Орлова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.Ю. Пелипецкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup>НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ишемической болезни сердца, нередко приводящее к летальному исходу. Грамотно проводимые реабилитационные мероприятия позволяют на четверть снизить сердечно-сосудистую смертность и в 1,5 раза увеличить восстановление трудоспособности пациентов. Современная система реабилитации пациентов включает соответствующие мероприятия сразу после поступления пациента в реанимационное отделение и их продолжение на амбулаторном этапе в течение года. В то же время при одинаковой тяжести ИМ, одинаковой сопутствующей патологии реабилитационные мероприятия обладают иногда разной эффективностью. Это позволяет предположить влияние генетических особенностей пациентов на эффект реабилитации. Ее эффективность во многом зависит от максимального потребления кислорода и восстановления систолической функции левого желудочка. В статье обсуждаются результаты исследований, посвященных связи генетических особенностей пациентов и увеличения максимального потребления кислорода на фоне физических тренировок, а также связи генетических особенностей больных и систолической функции левого желудочка при сердечно-сосудистой патологии. Выявленные полиморфизмы, ассоциированные с максимальным потреблением кислорода и восстановлением систолической функции, могут стать предметом изучения у пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного ИМ. Результаты этих исследований позволят индивидуализировать процесс реабилитации, что повысит ее эффективность и, безусловно, позитивно скажется на прогнозе заболевания.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, генетика, реабилитация, максимальное потребление кислорода, адаптация к физической нагрузке, восстановление систолической функции левого желудочка, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.

**Для цитирования:** Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Влияние генетических особенностей на максимальное потребление кислорода и систолическую функцию левого желудочка в норме и в реабилитационном периоде после острого инфаркта миокарда. РМЖ. 2020;12:9–13.

## ABSTRACT

Genetic characteristics effect on maximum oxygen consumption and left ventricular systolic function in normal condition and rehabilitation period after acute myocardial infarction

S.E. Golovenkin<sup>1</sup>, S.Yu. Nikulina<sup>1</sup>, V.N. Maximov<sup>2</sup>, Yu.V. Orlova<sup>1</sup>, E.Yu. Pelipetskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk

Myocardial infarction (MI) is the most dangerous manifestation of coronary heart disease, commonly leading to fatal outcome. Competently conducted rehabilitation measures can reduce cardiovascular mortality by a quarter and increase patient recovery by 1.5 times. The modern patient rehabilitation system includes appropriate measures immediately after the patient is admitted to the intensive care unit and their continuation at the outpatient stage throughout the year. At the same time, rehabilitation measures sometimes give different efficacy with the same severity of MI and concomitant pathology. This suggests the patients' genetic characteristics influence on rehabilitation measures effect. The efficacy of rehabilitation measures largely depends on the maximum oxygen consumption and restoration of left ventricular systolic function. The article discusses the study results concerning patients' genetic characteristics and an increase in maximum oxygen consumption during physical training, and association between the patients' genetic characteristics and left ventricle systolic function in cardiovascular disease. The revealed polymorphisms associated with maximum oxygen consumption and systolic function restoration can be the subject of study in patients undergoing rehabilitation after MI. These study results will make it possible to individualize the rehabilitation process, which will increase the effectiveness of the ongoing rehabilitation measures and will have a positive effect on the disease prognosis.

**Keywords:** myocardial infarction, genetics, rehabilitation, maximum oxygen consumption, adaptation to physical activity, restoration of left ventricular systolic function, single-nucleotide polymorphism, allele.

**For citation:** Golovenkin S.E., Nikulina S.Yu., Maximov V.N. et al. Genetic characteristics effect on maximum oxygen consumption and left ventricular systolic function in normal condition and rehabilitation period after acute myocardial infarction. RMJ. 2020;12:9–13.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в большинстве экономически развитых стран мира. Примерно половина из них обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ИБС, нередко приводящее к летальному исходу. Во всем мире постоянно работают над методами оказания помощи таким больным. Важнейшими направлениями в этой работе являются совершенствование первичной профилактики, улучшение медикаментозного лечения, внедрение в работу высокотехнологичных методов оказания помощи. Особое место в этом процессе занимает кардиореабилитация. Добавление реабилитационных мероприятий к другим методам оказания помощи больным острым ИМ позволило в течение года снизить сердечно-сосудистую смертность на 26%, общую смертность — на 20%, увеличить полное или частичное восстановление работоспособности с 49% до 79%. В настоящее время в большинстве государств кардиореабилитация пациентов, перенесших ИМ, уделяется большое внимание. Современная система реабилитации пациентов включает соответствующие мероприятия сразу после поступления пациента в реанимационное отделение и их продолжение на амбулаторном этапе в течение года.

Выделяют три этапа реабилитации: ранний стационарный, стационарный реабилитационный и поликлинический реабилитационный. На каждом этапе обязательными компонентами являются медикаментозное и инструментальное воздействие, психологическая помощь и физические методы реабилитации. Под последними понимают постепенное расширение физической активности пациента после ИМ и поддержание ее на адекватном уровне в дальнейшем. Особенно важным является физический компонент реабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе. Именно на этом этапе важно к адекватной медикаментозной и психологической помощи добавить дозированную ходьбу, лечебную физкультуру, тренировки на велоэргометре или тредмиле. В настоящее время разработаны схемы увеличения физических нагрузок для каждого пациента в зависимости от его возраста, сопутствующей патологии, тяжести перенесенного ИМ. Это позволяет учесть особенности каждого пациента и подобрать ему адекватный уровень физической нагрузки. В то же время было замечено, что при одинаковой тяжести ИМ, одинаковой сопутствующей патологии реабилитационные мероприятия обладают иногда разной эффективностью. Это позволило предположить влияние генетических особенностей пациентов на эффект реабилитационных мероприятий. В последние 20–30 лет идет активное изучение влияния генетических особенностей пациентов на максимальное потребление кислорода, а также на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) в норме и при различных ССЗ. Поскольку максимальное потребление кислорода и восстановление систолической функции ЛЖ являются важнейшими компонентами оценки эффективности реабилитационных мероприятий, мы проанализировали исследования, посвященные связи этих процессов с генетическими особенностями пациентов.

## УСВОЕНИЕ КИСЛОРОДА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Кардиореспираторная выносливость считается показателем риска заболеваемости и смертности от хронических заболеваний. Низкие значения максимального потребления

кислорода ( $VO_2max$ ) являются сильным фактором риска преждевременной смерти. Поэтому рекомендуется поддерживать определенный уровень физической активности для повышения  $VO_2max$  с целью снижения риска развития хронических заболеваний. Однако существуют большие различия между людьми, получающими тренировочные нагрузки. Поиск зависимости усвоения кислорода на фоне физических нагрузок от изменений последовательности ДНК начали еще в 1990-е гг. К началу 2000-х гг. появились первые обзоры результатов таких исследований. Большое внимание уделялось исследованиям митохондриальной ДНК (мтДНК), которая содержит гены 13 белков, участвующих в потреблении кислорода. Вариации в последовательности мтДНК этих генов могут частично объяснить различия в выносливости между людьми [1]. В Южной Корее показали значительную отрицательную связь между гаплогруппой В мтДНК и статусом элитного спортсмена ( $n=378$ , отношение шансов 0,37 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,97,  $p=0,016$ )) [2]. В 2000 г. было опубликовано большое для того времени исследование ассоциации  $VO_2max$  с 289 полиморфными маркерами, которое показало связь с целым перечнем хромосомных локусов: 1p, 2p, 4q, 6p 8q, 11p и 14q [3]. В 2003 г. выполнено исследование 509 полиморфных маркеров для установления связи с  $VO_2max$  у негроидов (102 пары братьев и сестер) и европеоидов (351 пара братьев и сестер), ведущих малоподвижный образ жизни, и их реакции на стандартную 20-недельную программу тренировок на выносливость. При анализе результатов проводилась коррекция на возраст, пол, массу тела. Исходное значение  $VO_2max$  сцеплено с хромосомными локусами 11p15.1, 1p31, 7q32 и 7q36. Тренировочный ответ  $VO_2max$  показал связи с маркерами в хромосомных локусах 1p31, 16q22, 20q13.1 (негроиды) и с 4q27, 7q34 и 13q12 (европеоиды) [4].

К 2020 г. опубликовано несколько десятков статей, в которых представлены результаты изучения генетических вариантов на группах, выполнявших контролируемые аэробные упражнения с измерением  $VO_2max$  до и после упражнений. Большинство исследований выполнены в рамках генно-кандидатного подхода (гены электролитного баланса, липидного метаболизма, окислительного фосфорилирования и производства энергии, доставки кислорода и др.), некоторые — с использованием чипов для полногеномного анализа ассоциаций или с оценкой экспрессии отдельных генов [5]. Изучено около 100 генов на предмет ассоциации с  $VO_2max$ , но только 13 реплицированы более чем в 2 исследованиях: AMPD1 (rs17602729), CAMTA1 (rs884736), RGS18 (rs10921078), RyR2 (rs7531957), ZIC4 (rs11715829), ACSL1 (rs6552828), CD44 (rs353625), DAAM1 (rs1956197), NDN (rs824205), ACE (I/D), APOE (e2/e3/e4), SKM Ncol, rs6090314 [6]. Эти исследования имели целый ряд ограничений и различий: небольшие размеры выборки, разные критерии включения, в основном выполнены на европеоидах, минимальное количество исходных данных (программа тренировок, описание диеты и др.). Поэтому необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с более крупными и разнообразными когортами, в частности для определения генетических вариантов и факторов среды (интенсивность и объем тренировок, диета, лекарства, другие факторы образа жизни), которые могут потенциально влиять на экспрессию генов и результат тренировок. Например, согласно результатам исследования, опубликованным в 2020 г.,

при секвенировании полного митохондриального генома не удалось найти однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с  $VO_2\max$ , но они были найдены в ядерной ДНК в генах, кодирующих белки для митохондрий: DIABLO (rs11061368), FAM185A (rs113400963), MTG2 (rs6062129 и rs6121949), AFG3L2 (rs7231304), TIMM23 (rs7085433), SPTLC2 (rs1063271) [7].

Неоднозначность получаемых результатов подталкивает исследователей к поиску новых подходов к решению проблемы. Разобраться в значительном разбросе показателей эффективности влияния тренировок на увеличение  $VO_2\max$  пытаются в том числе с помощью профилирования РНК. При построении регрессионной модели в нее вошли 11 ОНП. Такой сравнительно высокий результат удалось получить благодаря объединению профилирования РНК с анализом ассоциации ДНК-маркеров. У значительной части испытуемых получены хорошие результаты независимо от типа тренировок (кратковременные или долгосрочные аэробные тренировки средней интенсивности или максимальные режимы интервальных тренировок). Однако авторы отмечают, что около 20% исследуемых продемонстрировали улучшение максимальной аэробной способности менее чем на 5%. У 30% испытуемых не повышается чувствительность к инсулину на фоне тренировок. Эти факты говорят о необходимости индивидуальных тренировок с учетом генетических особенностей. Для этих людей требуются альтернативные подходы (подбор упражнений, лекарств, диеты и др.) для компенсации их генетических особенностей [8].

На базе семейного исследования HERITAGE оценили наследуемость прироста  $VO_2\max$  после стандартной 20-недельной программы упражнений у 473 взрослых европеоидов (99 семей), ведущих малоподвижный образ жизни. Она составила 47%. Далее авторы выполнили полногеномное ассоциативное исследование, основанное на 324 611 ОНП. При унивариантном анализе достоверную ассоциацию показали 39 ОНП. При пошаговом множественном регрессионном анализе из 39 ОНП остался 21, объясняющий 49% дисперсии  $VO_2\max$ . Субъекты, несущие  $\leq 9$  благоприятных аллелей из этих 21 ОНП, улучшили свой  $VO_2\max$  на 221 мл/мин, тогда как те, у кого было  $\geq 19$  из этих аллелей, улучшили свой  $VO_2\max$  в среднем на 604 мл/мин, т. е. в 2,7 раза больше. Самая сильная ассоциация оказалась с rs6552828 в гене ACSL1 (6% дисперсии  $VO_2\max$ ). Связь с ближайшим к гену ZIC4 полиморфизмом была подтверждена у 40–65-летних лиц с избыточным весом, дислипидемией, ведущих малоподвижный образ жизни. Ассоциация двух других ОНП (rs1956197, DAAM1 и rs17117533, NDN) была подтверждена у европеоидных женщин с ожирением и гиподинамией. Ассоциации с приростом  $VO_2\max$  rs884736 и rs17581162 у европеоидов были обнаружены и у негроидов. По мнению авторов, эти генетические предикторы реакции  $VO_2\max$  на регулярные упражнения представляют собой новые цели для изучения биологии адаптации организма к регулярным физическим нагрузкам. Требуется крупномасштабное исследование для подтверждения полученных результатов [9].

Прогнозирование реакции на регулярные упражнения — это очень актуальная тема из-за ее потенциальной роли в разработке программ персонализированной лечебной физкультуры. Прирост  $VO_2\max$  демонстрирует большие индивидуальные вариации даже в ответ

на стандартные программы тренировок. Наследуемость прироста  $VO_2\max$  в 47% случаев предполагает, что одних только геномных предикторов недостаточно для учета общей вариативности прироста  $VO_2\max$ . Полногеномные ассоциативные исследования показали, что прирост  $VO_2\max$  зависит от множества генов с небольшим эффектом, но эти результаты все еще нуждаются в подтверждении. Особенно интересные данные были получены путем комбинирования профилей транскриптов скелетных мышц с молекулярно-генетическими маркерами для прогнозирования ответа  $VO_2\max$  на тренировку с физической нагрузкой. Физиологические детерминанты  $VO_2\max$  в значительной степени изучены, но при этом мало известно о деталях тканеспецифических молекулярных механизмов, которые ограничивают прирост  $VO_2\max$  в ответ на тренировку с физической нагрузкой, и связанных с ними сигнальных путях. Исследования в области биоинформатики, основанные на тысячах ОНП, используются для изучения путей и систем, а не отдельных полиморфизмов и генов, и наряду с результатами экспериментальных исследований помогут со временем создать рабочую модель прогнозирования прироста  $VO_2\max$  [10].

Результаты генетических эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что различия в последовательностях ДНК способствуют изменению уровня физической активности у людей, определяют кардиореспираторные возможности у нетренированных лиц, сердечно-сосудистую и метаболическую реакции на интенсивные упражнения и реакцию на регулярные упражнения. Благодаря научным достижениям стало возможным проведение молекулярного анализа генетических аспектов сложных многофакторных признаков. Сочетание транскриптомных и геномных технологий является более эффективным, о чем свидетельствует появление работ по созданию модели прогноза способности увеличивать  $VO_2\max$  с помощью тренировок [9, 10]. Однако отдельные авторы настроены довольно скептически. Например, Н. Норпелер (2018) считает, что такой «мультигенетический» показатель, как  $VO_2\max$ , слишком сложен для изучения (транскриптомные сети, модифицированные эпистазом, эпигеномом и эпитранскриптомом). По его мнению, несмотря на то, что генетический подход считается необходимым, его недостаточно для дальнейшего развития методических подходов к тренировкам по увеличению  $VO_2\max$  [11]. Но это скорее исключение, многие ученые возлагают большие надежды на комплексное использование омиксных технологий в ходе крупных исследований с хорошо продуманным дизайном.

В 2020 г. опубликовано первое небольшое исследование, выполненное с участием не здоровых людей или спортсменов, а пациентов, в котором изучались эффективность, пригодность и безопасность смешанной программы аэробных и силовых тренировок интервального типа для улучшения физической формы у больных ИБС ( $n=23$ ). Показатели  $VO_2\max$  значительно улучшились после 12 нед. тренировок по сравнению с таковыми в контрольной группе. Мышечная сила увеличилась, а уровень липидов в сыворотке и уровень глюкозы в крови имели тенденцию к снижению после тренировок. Кроме того, авторы показали увеличение экспрессии генов кислородного обмена и снижение экспрессии генов воспаления в лимфоцитах и моноцитах [12].

Несмотря на ясное понимание того, что риск преждевременной смерти повышен при низких значениях  $VO_2\max$  и, соответственно, поддержание определенного уровня физической активности для повышения  $VO_2\max$  в ходе реализации программы реабилитации является необходимым и целесообразным, исследования по прогнозированию реакции  $VO_2\max$  на регулярные упражнения у больных только начинаются. Вышеописанные успехи исследований с участием условно здоровых лиц и спортсменов заложили для этого хорошую основу. А первое исследование, выполненное на пациентах с ИБС, позволило подтвердить перспективность изучения потребления кислорода при проведении реабилитации больных ИМ. Результаты данного исследования могут позволить перейти к персонализированному подходу к реабилитации этой категории больных.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЖ ПОСЛЕ ИМ

Первые исследования ассоциаций систолической функции ЛЖ с генотипами генов-кандидатов ожидаемо были проведены на генах ренин-ангиотензиновой системы. При нормальных коронарных артериях лица, гомозиготные по аллелю С полиморфизма A1166C rs5186 гена *AGTR1*, имели значительно более низкую фракцию выброса (ФВ), чем лица с аллелем А (АС + АА). Ассоциация с I/D полиморфизмом гена *ACE* не обнаружена [13]. Тогда как в другом исследовании была показана ассоциация I/D полиморфизма гена *ACE* с ФВ ЛЖ у пациентов и с ИМ, и без ИМ [14]. В более позднем исследовании, выполненном в Греции на группе больных ИМ, ассоциации полиморфизмов A1166C гена *AGTR1* и I/D гена *ACE* с ФВ не найдено [15]. В исследованиях, выполненных в последнее десятилетие в Индии, ассоциация подтверждена [16, 17]. Разная этническая принадлежность и, главное, разные подходы к формированию групп дают разноречивые результаты, что требует проведения дополнительных исследований. В Италии обнаружили ассоциацию полиморфизма Gln27Glu (rs1042714) гена *ADRB2* не только с ФВ, но и с ответом на бета-блокатор карведилол [18]. В США наблюдали 122 пациентов после первого ИМ с подъемом сегмента ST в течение 6 мес. и показали, что пациенты, гомозиготные по варианту  $\beta 2$ -Glu27, в 5,2 раза чаще попадали в группу с наибольшим прогрессированием конечного систолического объема (КСО). У них также было больше шансов иметь наибольшее увеличение конечного диастолического объема (КДО) и снижение ФВ. Гомозиготы по аллелю Arg в позиции аминокислоты 389 гена  $\beta 1$ -AR с исходной дисфункцией ЛЖ имели снижение КСО и КДО и увеличение ФВ [19].

Повышение интереса к проблеме отражено в опубликованных в последние годы работах, которые существенно расширили круг генов и полиморфизмов, ассоциированных с динамикой ФВ. В 2009 г. показали ассоциацию генотипа CC полиморфизма -634 G/C гена *VEGF* со снижением ФВ и развитием хронической сердечной недостаточности (СН) после ИМ [20].

Воспалительный процесс у пациентов с ИБС может приводить к ряду серьезных осложнений, наиболее заметным из которых является дисфункция ЛЖ. Полиморфизм промотора гена *NFKB1* приводит к более низким уровням бел-

ка, кодируемого этим геном и обладающего противовоспалительным действием. В исследование были включены 600 пациентов с ИБС и 230 здоровых контрольных лиц. Полиморфизм гена *NFKB1* -94 ATTG ins/del (rs28362491) был достоверно связан с со сниженной ФВ ЛЖ, КДО, КСО, размерами и массой ЛЖ [21].

Матриксная металлопротеиназа 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP-3) отвечает за ремоделирование желудочков после ИМ. Обследовано 112 пациентов с ИМ с осложнениями и 140 пациентов с ИМ без осложнений. Все пациенты наблюдались на предмет осложнений ИМ во время госпитализации и через 6 мес. после нее. Уровни MMP-3 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ИМ с осложнениями по сравнению с пациентами без осложнений. Кроме того, уровни MMP-3 у пациентов с ИМ — носителей генотипа 5A/5A были выше, чем у пациентов с генотипом 6A/6A. Нарушение функции ЛЖ чаще наблюдалось у носителей генотипа 5A/5A, чем у носителей генотипа 6A/6A [22]. Известно, что тканевые ингибиторы металлопротеиназ связываются с MMP активного матрикса и тем самым ингибируют их протеолитическую активность. Была исследована роль полиморфизмов в гене *TIMP-1* и сывороточных уровней белка *TIMP-1* с дисфункцией ЛЖ и симптомами острой СН после ИМ у пациентов, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство. Всего обследовали 556 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Уровни *TIMP-1* измеряли при поступлении и через 24 ч после начала ИМ. Анализировали rs4898 гена *TIMP-1*. Уровни *TIMP-1* были выше у мужчин с острой СН, а также у мужчин с дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%). После многофакторного анализа уровень *TIMP-1* оказался фактором, имеющим независимую отрицательную связь с ФВ и острой СН у мужчин. Независимая взаимосвязь между полиморфизмом rs4898 гена *TIMP-1* и уровнем ФВ, острой СН или *TIMP-1* не была подтверждена [23].

Ген *SCN5A* кодирует потенциал-зависимый  $Na^+$  канал  $NaV1.5$ , который отвечает за деполяризацию сердечного потенциала действия и межклеточную проводимость. Мутации, нарушающие кодирующую последовательность *SCN5A*, вызывают наследственные аритмии и кардиомиопатии, а ОНП ассоциированы с внезапной сердечной смертью и СН. Однако клиническое значение этих полиморфизмов остается недостаточно изученным. В недавнем исследовании был идентифицирован ОНП, влияющий на экспрессию гена *SCN5A* в сердце человека — rs1805126. Ранее было показано, что этот ОНП ассоциируется с электрофизиологическими параметрами сердца, но он не рассматривался как причинный. Авторам удалось показать, что miR-24 сильно подавляет экспрессию *SCN5A* и что rs1805126 модулирует эту регуляцию. Минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного *SCN5A*, а у субъектов с СН, гомозиготных по минорному аллелю, снижена ФВ и повышена смертность, хотя не увеличена частота встречаемости желудочковых тахикардий [24].

Как известно, длина теломера является биологическим маркером старения, которое, в свою очередь, служит фактором риска проявления ССЗ. Была проанализирована когорта из 1106 пациентов с артериальной гипертензией с ФВ >40% и документально подтвержденными ССЗ или поражениями органов-мишеней. В многофакторном анализе длина теломер лейкоцитов

(ДТЛ) была положительно связана с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ФВ. Один полиморфизм rs16847897 рядом с геном *TERC* (telomerase RNA component) показал значительную ассоциацию с ФВ. Кроме того, были найдены еще 2 ОНП в гене *BICD1* rs2630578 и rs1151026, ассоциированные с ФВ. Таким образом, генетические маркеры, ассоциированные с ДТЛ, имеют также ассоциацию с ИММЛЖ и ФВ у пациентов с гипертонией [25].

В конце 2019 г. опубликована статья, авторы которой на базе Фрамингемского исследования выполнили комплексный анализ, названный ими мультиомным подходом: чтобы выяснить потенциальные генетические факторы ремоделирования сердца и СН, они интегрировали ОНП всего генома, экспрессию генов и метилирование ДНК, используя аналитический подход трансмики. В анализ было включено 8372 участника. В течение среднего периода наблюдения 8,5 года у 223 (2,7%) и 234 (2,8%) человек развились эпизоды СН с уменьшенной ФВ и СН с сохранной ФВ соответственно. Гены, показавшие наиболее сильную ассоциацию: с систолической функцией ЛЖ — *MMP20* и *MTSS1* (способствуют сборке актина в межклеточных соединениях); с ремоделированием ЛЖ — *ITGA9* (рецептор для *VCAM1*) и *C5*; с диастолической функцией — *NUP210* (экспрессируется во время миогенной дифференцировки) и *ANK1* (цитоскелетный белок); с СН с разными вариантами изменения ФВ — *TSPAN16* и *RAB11FIP3* (участвуют в регуляции актинового цитоскелета); *ANKRD13D* и *TRIM69*; *HPCAL1* и *PTTG1IP*; *ZNF146* и *ZFP3*. Кроме того, была реплицирована ассоциация с ФВ ОНП ранее идентифицированного в Биобанке Великобритании rs77059055 в гене *TPM1*. Интегративный подход к трансмике позволяет найти потенциальные молекулярные и генетические факторы, влияющие на СН, тем не менее необходима независимая проверка этих результатов [26].

Знание белков плазмы, уровни которых существенно изменяются при дисфункции ЛЖ после ИМ, поможет выявить новых кандидатов в биомаркеры и мишени для лекарств. Авторы измерили уровни 1305 белков плазмы через 1 мес. после ИМ в новозеландской (1-й) когорте, включая 181 пациента после ИМ, которые впоследствии были госпитализированы по поводу СН, по сравнению с 250 пациентами после ИМ, у которых СН не зафиксирована в течение среднего периода наблюдения 4,9 года. Потом была выполнена корреляция белков плазмы с ФВ, измеренной через 4 мес. после ИМ. Дополнительно были использованы данные сингапурской (2-й) когорты из 223 пациентов, перенесших ИМ. В 1-й когорте 212 дифференциально экспрессируемых белков плазмы были значительно связаны с последующей СН. 96 из них коррелировали с ФВ ЛЖ, измеренной через 4 мес. после ИМ. Анализ сети взвешенной коэкспрессии генов выделил 63 белка (набор данных 1). Кросс-когортный метаанализ 2-й когорты выявил 36 белков плазмы, связанных с пост-ИМ СН (набор данных 2). Анализ одноклеточных транскриптомов идентифицировал 15 генов-кандидатов (набор данных 3). Во всех трех наборах данных 6 белков оказались общими, включая хорошо известные биомаркеры пост-ИМ СН: N-концевой натрийуретический пептид В-типа и тропонин Т, а также недавно появившиеся биомаркеры — ангиопозитин-2, тромбоспондин-2, латентный трансформирующий фактор роста  $\beta$ -связывающий белок-4 и фоллистатин-связанный белок-3 [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным, что низкие значения  $VO_{2max}$  увеличивают риск внезапной смерти, а регулярные физические тренировки повышают уровень этого показателя. В то же время исследования по изучению влияния генетических особенностей на повышение  $VO_{2max}$  на фоне регулярных физических нагрузок только начинаются. Важным этапом этого направления стали успешные научные работы, выполненные с участием спортсменов и лиц без патологии сердца. Первое исследование, проведенное на пациентах с ИБС, позволило подтвердить перспективность изучения потребления кислорода при проведении реабилитации больных ИМ. Выявленные полиморфизмы, ассоциированные с  $VO_{2max}$  и восстановлением систолической функции, могут и должны стать предметом изучения у пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного ИМ. Результаты этих исследований позволят осуществлять индивидуальный подход к процессу реабилитации у этой категории больных, что повысит эффективность реабилитационных мероприятий и, безусловно, позитивно скажется на прогнозе заболевания.

## Литература

1. Brearley M.B., Zhou S. Mitochondrial DNA and maximum oxygen consumption. *Sports Science*. 2001;5(2), sportssci.org/jour/0102/mbb.htm.
2. Kim K.C., Jin H.J., Kim W. Mitochondrial haplogroup B is negatively associated with elite Korean endurance athlete status. *Genes Genom*. 2012;34:569–573. DOI: 10.1007/s13258-012-0037-5.
3. Bouchard C., Sarzynski M.A., Rice T.K. et al. Genomic predictors of the maximal  $O_2$  uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(5):1160–1170. DOI: 10.1152/jappphysiol.00973.2010.
4. Rico-Sanz J., Rankinen T., Rice T. et al. Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics*. 2004;16(2):256–260. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00035.2003.
5. Pitsiladis Y., Wang G. Necessary advances in exercise genomics and likely pitfalls. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(5):1150–1151. DOI: 10.1152/jappphysiol.00172.2011.
6. Williams C.J., Williams M.G., Eynon N. et al. Genes to predict  $VO_{2max}$  trainability: a systematic review. *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 8):831. DOI: 10.1186/s12864-017-4192-6.
7. Harvey N.R., Voisin S., Lea R.A. et al. Investigating the influence of mtDNA and nuclear encoded mitochondrial variants on high intensity interval training outcomes. *Sci Rep*. 2020;10(1):11089. DOI: 10.1038/s41598-020-67870-1.
8. Timmons J.A., Knudsen S., Rankinen T. et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(6):1487–1496. DOI: 10.1152/jappphysiol.01295.2009.
9. Bouchard C., Rankinen T., Timmons J.A. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1603–1648. DOI: 10.1002/cphy.c100059.
10. Sarzynski M.A., Ghosh S., Bouchard C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *J Physiol*. 2017;595(9):2931–2939. DOI: 10.1113/JP272559.
11. Hoppeler H. Deciphering  $VO_{2max}$ : limits of the genetic approach. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt 21):jeb164327. DOI: 10.1242/jeb.164327.
12. Lehti M., Valkeinen H., Sipilä S. et al. Effects of aerobic and strength training on aerobic capacity, muscle strength, and gene expression of lymphomonocytes in patients with stable CAD. *Am J Transl Res*. 2020;12(8):4582–4593.
13. Hamon M., Amant C., Bauters C. et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart*. 1997;77(6):502–505. DOI: 10.1136/hrt.77.6.502.
14. Ledru F., Blanchard D., Battaglia S. et al. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. *Am J Cardiol*. 1998;82(2):160–165. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00304-x.
15. Andrikopoulos G.K., Tzeis S.M., Needham E.W. et al. Lack of association between common polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and mortality after myocardial infarction. *Cardiology*. 2005;103(4):185–188. DOI: 10.1159/000084592.
16. Mishra A., Srivastava A., Mittal T. et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Dis Markers*. 2012;32(1):33–41. DOI: 10.3233/DMA-2012-0858.
17. Mishra A., Srivastava A., Kumar S. et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J*. 2015;67(3):214–221. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.04.013.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа в клинической практике

Ф.О. Ушанова, М.Я. Измайлова, В.М. Плахотняя

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай дифференциальной диагностики типа сахарного диабета (СД) у молодого пациента. СД — это целая группа метаболических заболеваний, объединенных синдромом хронической гипергликемии. СД 2 типа — сложное полиэтиологичное, гетерогенное заболевание, требующее персонализации терапии, а клинический портрет такого больного давно уже вышел за рамки классического представления об этом типе СД. При постепенном и медленном развитии клиники заболевания у пациентов относительно молодого возраста дифференциальная диагностика проводится между СД 1 типа, СД 2 типа, MODY (maturity-onset diabetes of the young — СД зрелого типа у молодых), LADA (latent autoimmune diabetes mellitus in adults — латентный аутоиммунный диабет у взрослых). В этом случае при постановке диагноза не следует учитывать только возраст пациента и его фенотипические особенности. Пациентам с атипичной клиникой СД может потребоваться применение современных методов обследования (иммунохимического и молекулярно-генетического анализов), которые в условиях реальной клинической практики бывают не всегда доступны. Однако пациенту с выявленной гипергликемией, вне зависимости от этиологии, должна быть незамедлительно назначена терапия сахароснижающими препаратами. Ведь хорошо известно, что ранний адекватный гликемический контроль позволяет снизить риск развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сахарный диабет 1 типа, диагностика, метформин, безопасность, эффективность.

**Для цитирования:** Ушанова Ф.О., Измайлова М.Я., Плахотняя В.М. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа в клинической практике. РМЖ. 2020;12:14–16.

## ABSTRACT

Challenges in the differential diagnosis of type 2 diabetes in clinical practice

F.O. Ushanova, M.Ya. Izmailova, V.M. Plakhotnyaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

This article addresses the differential diagnostic aspects of type 2 diabetes (T2D) in a younger patient. Diabetes is a group of metabolic conditions with a common feature, chronic hyperglycemia. T2D is a complex multi-etiological heterogeneous disease requiring personalized treatment approach. Meanwhile, the clinical portrait of a T2D patient has long ago gone beyond the conventional views of type 2 diabetes. Gradual and slow progression of clinical manifestations in younger patients requires differential diagnosis between type 1 diabetes (T1D), T2D, maturity-onset diabetes of the young (MODY), and latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA). In these cases, the diagnosis should not rely on patient's age and phenotypic features only. Patients with atypical manifestations of diabetes require modern diagnostic tests (i.e., immunochemistry and molecular genetic testing) which, however, are not always available in routine clinical practice. Nevertheless, glucose-lowering therapy should be promptly prescribed irrespective of the etiology of hyperglycemia since it is well-known that early adequate glycemic control reduces the risk of micro- and macrovascular complications.

**Keywords:** type 2 diabetes, type 1 diabetes, diagnosis, metformin, safety, efficacy.

**For citation:** Ushanova F.O., Izmailova M.Ya., Plakhotnyaya V.M. Challenges in the differential diagnosis of type 2 diabetes in clinical practice. RMJ. 2020;12:14–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью функционирования различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1, 2]. Поскольку диагностика СД базируется на выявлении синдрома гипергликемии и его последствий, то при обнаружении повышенного уровня глюкозы у тучных лиц старшего и пожилого возраста, с отягощенной наследственностью, не имеющих выраженных клинических симптомов гипергликемии, без кетоацидоза, можно довольно просто поставить диагноз СД 2 типа. Однако в ряде случаев

клиника заболевания может быть атипичной, не укладываться в рамки «классического» СД 2 типа [2]. Кроме того, за последние три десятилетия во всем мире наблюдается прогрессирующий рост распространенности СД 2 типа у лиц более молодого возраста, средний возраст постановки диагноза снижается, международные организации декларируют «омоложение» СД. И теперь СД 2 типа достаточно часто выявляется у подростков и взрослых моложе 45 лет [3].

Согласно современной классификации СД гетерогенен и разнообразен, «под маской» СД 2 типа могут оказаться совершенно разные по этиологии нарушения углеводного обмена. Поэтому в ряде случаев для постановки диагноза СД 2 типа потребуется более детальное обследование, необходимость проанализировать другие возможные причины развития гипергликемии [2, 4]. Кроме того, сама клас-



сификация СД в последние годы является поводом для оживленных дискуссий, все чаще появляются сообщения о выделении подтипов СД 2 типа на основе фенотипических и метаболических характеристик заболевания [5].

В реальной клинической практике существуют определенные ограничения, не позволяющие во многих случаях сразу точно установить тип СД. Современные методы диагностики, такие как определение специфических антител или генетические исследования, редко являются осуществимыми и доступными на этапе амбулаторной помощи.

Однако пациенту с выявленной гипергликемией, вне зависимости от этиологии, должна быть незамедлительно назначена терапия сахароснижающими препаратами (ССП). Хорошо известно, что ранний адекватный гликемический контроль позволяет снизить риск развития микро- и макрососудистых осложнений [6, 7]. При выборе наиболее подходящей сахароснижающей терапии для пациентов с атипичным течением СД 2 типа могут возникать разногласия. Согласно всем международным алгоритмам управления СД 2 типа большинству пациентов на старте терапии подходит метформин, который является препаратом выбора при отсутствии противопоказаний как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Терапия метформином должна быть начата одновременно с изменением образа жизни, даже на время уточнения диагноза [8]. Этот препарат помогает эффективно снижать уровень глюкозы крови и поддерживать оптимальный гликемический контроль, является безопасным, имеет низкий риск развития гипогликемии, обладает свойством органопротекции и хорошо комбинируется с другими ССП [8, 9].

Таким образом, в реальной клинической практике порой возникают трудности при дифференциальном диагностировании СД, его необходимо верно классифицировать. Представляем клиническое наблюдение СД 2 типа у молодого пациента.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 36 лет, обратился в отделение эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» с жалобами на повышение уровня гликемии до 9 ммоль/л.

Из анамнеза известно, что в 2018 г. пациент обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на сухость во рту, жажду (выпивал за сутки более 3 л воды), учащенное мочеиспускание (до 5 раз днем, 2–3 раз ночью), похудание на 13 кг за 1,5 мес. (ранее вес был 104 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31,0 кг/м<sup>2</sup>). Рост — 183 см, вес — 91 кг, ИМТ — 27,1 кг/м<sup>2</sup>. Уровень гликемии на момент манифестации составил 17 ммоль/л, кетоацидоза нет, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 8,1%. Пациент был госпитализирован в стационар для уточнения диагноза и подбора терапии. С учетом молодого возраста пациента и низкого содержания С-пептида (0,37 нг/мл) был выставлен диагноз СД 1 типа. Была назначена интенсивная инсулинотерапия: инсулин лизпро перед основными приемами пищи, согласно количеству потребляемых хлебных единиц (ХЕ) (углеводный коэффициент (УК) = 1 ЕД: 1 ХЕ), и инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) средней продолжительности действия: утром 8 ЕД, вечером 6 ЕД. Пациент прошел обучение в Школе диабета, получил разъяснения по питанию и физической активности, обучен глюкометрии.

Однако после выписки из стационара в течение 1 мес. пациент отмечал частые гипогликемические состояния в виде выраженной потливости, головокружения. В связи с этим обратился в поликлинику, где ему была проведена коррекция сахароснижающей терапии: инсулинотерапия была полностью отменена и назначен метформин в дозе 1000 мг 2 р./сут, который пациент принимал в течение 1 года, выполнял рекомендации по здоровому образу жизни, удерживал сниженный вес, чувствовал себя хорошо. Уровень гликемии контролировал по глюкометру. Ее уровень натощак составлял 4,5–6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды — 7–8 ммоль/л.

В связи с переездом пациент перешел под наблюдение в другую поликлинику, где эндокринологом был снова переведен на базис-болюсную инсулинотерапию, несмотря на достижение целевых значений гликемии, в связи с ранее установленным диагнозом СД 1 типа, который не был изменен. Пациент выполнял инъекции инсулина аспарт ультракороткого действия согласно количеству ХЕ (УК=1 ЕД: 1 ХЕ) и уровню глюкозы крови (фактор чувствительности к инсулину (ФЧИ) — 1 ЕД: 1 ммоль/л), инсулина дегемир длительного действия: утром 6 ЕД, вечером 4 ЕД. Через 1 мес. самостоятельно отменил терапию по причине частых гипогликемических реакций. Терапию метформином не возобновлял, придерживался принципов рационального питания, с ограничением общего количества пищи, а также потребления жиров, простых углеводов и т. д. На фоне подсчета ХЕ и соблюдения рекомендаций по диетотерапии гликемия не выходила за пределы целевых значений.

В течение 2 нед., предшествовавших госпитализации, пациент начал отмечать периодическое повышение уровня глюкозы крови натощак до 8–9 ммоль/л, в связи с чем самостоятельно обратился в отделение эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» для уточнения диагноза и подбора сахароснижающей терапии.

При осмотре в отделении: рост — 183 см, вес — 87 кг, ИМТ — 25,9 кг/м<sup>2</sup>. Пульс — 78/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. По системам органов без патологии. При беседе с пациентом был выявлен отягощенный семейный анамнез по СД: мама болеет СД 2 типа, племянник — СД 1 типа.

При лабораторном обследовании не выявлено клинически значимых изменений в общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови.

Уровень HbA1c — 6,8%, С-пептида — 1,4 нг/мл (норма — 0,9–7,1 нг/мл), инсулин — 13,4 мкМЕ/мл (норма — 0–29 мкМЕ/мл). Антитела (АТ) к инсулину — 3,58 Ед/мл (норма — <10 Ед/мл); АТ к глутаматдекарбоксилазе (Glutamate decarboxylase, GAD) — 8,92 Ед/мл (норма — <10 Ед/мл); АТ к тирозинфосфатазе — 3,33 Ед/мл (норма — <10 Ед/мл); АТ к транспортеру цинка (ZnT8) — 4,12 Ед/мл (норма — <15 Ед/мл); АТ к β-клеткам поджелудочной железы — <1:4 (титр <1:4). Молекулярно-генетическое исследование на диабет MODY (maturity-onset diabetes of the young — СД зрелого типа у молодых) — мутаций не обнаружено.

Таким образом, диагноз «СД 1 типа», «LADA» (latent autoimmune diabetes mellitus in adults — латентный аутоиммунный диабет у взрослых) и «MODY» были исключены, выставлен диагноз «СД 2 типа». Пациенту был вновь назначен метформин по 1000 мг 2 р./сут. На фоне проводимой терапии удалось добиться целевых показателей гликемии. Уровень глюкозы натощак — 4,3–6,4 ммоль/л, через 2 ч после еды — 7–8,3 ммоль/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, с какими трудностями может столкнуться клиницист при дифференциальной диагностике варианта СД с нетипичной клинической картиной.

В последние годы отмечается значительное «омоложение» СД 2 типа и рост его заболеваемости среди людей моложе 40 лет [3]. При постепенном и медленном развитии клиники заболевания дифференциальная диагностика проводится между СД 1 и 2 типа, MODY и LADA [4]. Для СД 1 типа в первую очередь характерно наличие маркеров аутоиммунного воспаления поджелудочной железы (аутоантител) и абсолютной инсулиновой недостаточности. LADA фенотипически практически не отличим от СД 2 типа, но с течением времени становится все более похожим на СД 1 типа, требует раннего перехода на инсулинотерапию. Для этого типа СД характерно обнаружение АТ к GAD или к другим компонентам островковых клеток поджелудочной железы. Обычно пациенты с LADA не имеют ожирения и семейного анамнеза СД [2, 4]. Диабет типа MODY обычно проявляется в возрасте до 25 лет, имеет бессимптомное течение и, как правило, выявляется случайно. Для MODY характерно отсутствие ожирения и обязательно наличие семейного анамнеза СД у родственников. Преобладающим патогенетическим дефектом часто является дисфункция  $\beta$ -клеток (нарушенная секреция инсулина) при отсутствии инсулинорезистентности, но при этом потребность в инсулинотерапии наступает поздно. Однако диабет типа MODY неоднороден, сегодня известно как минимум 13 подтипов, имеющих существенные клинические и генетические различия [2, 11].

В данном случае мы видим, что пациенту первоначально был поставлен неправильный диагноз. Так как С-пептид имеет тенденцию к снижению при декомпенсации СД, данный анализ не может быть использован в качестве маркера для определения типа СД. Неправильная интерпретация данных о низком содержании С-пептида с последующим назначением инсулинотерапии вместо пероральных ССП — распространенная терапевтическая стратегия в отношении пациентов с СД 2 типа. Поэтому с целью дифференциальной диагностики СД следует более настойчиво назначать тесты, подтверждающие/опровергающие наличие аутоиммунных механизмов развития заболевания, и/или молекулярно-генетическое исследование [12].

Учитывая клинический анамнез, сохранную секрецию иммунореактивного инсулина и С-пептида, наличие отягощенного семейного анамнеза и отрицательные результаты иммунохимического и молекулярно-генетического анализов, можно сделать вывод, что у описанного в данном клиническом наблюдении пациента имеется СД 2 типа.

Пациенту был назначен метформин как препарат первой линии терапии СД 2 типа, имеющий обширную доказательную базу [8, 9]. Кроме эффективного подавления глюконеогенеза в печени и повышения чувствительности периферических тканей к инсулину метформин оказывает благоприятное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая эффективность метформина сопровождается доказанной безопасностью при назначении его пациентам, не имеющим очевидных противопоказаний (скорость клубочковой фильтрации  $<45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, печеночная недостаточность, острый коронарный синдром, застойная сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм) [1, 10, 13]. Метформин — отличный выбор проти-

водиabeticкой монотерапии как в специализированных учреждениях, так и в системе первичного звена медико-санитарной помощи для пациентов молодого и среднего возраста, придерживающихся принципов здорового образа жизни и снизивших массу тела [10].

В случаях, когда тип СД остается не до конца понятным, метформин также может быть препаратом, который поможет контролировать уровень гликемии до момента установления точного диагноза и соответствующей коррекции сахароснижающей терапии. Ведь пациентам с СД требуется достижение эффективного целевого гликемического контроля с самого начала заболевания, поскольку длительное сохранение гипергликемии запускает мощные механизмы повреждения сосудистого русла: повреждение митохондриальной ДНК, активацию протеинкиназы С и полиолового пути окисления глюкозы, повышенное производство конечных продуктов гликирования (Advanced glycation end products, AGEs), сверхэкспрессию рецептора AGE, повышенное образование супероксид-аниона и др. Сегодня доказано, что последствия глюкозотоксичности у больных СД можно предотвратить ранним гликемическим контролем, однако подвергнуть регрессу имеющиеся сосудистые и нейропатические изменения крайне трудно, нормализация уровня глюкозы крови, отсроченная по времени, не предотвращает прогрессию отдаленных осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Эти изменения лежат в основе теории негативной «метаболической памяти». В экспериментальных исследованиях на животных и исследованиях *in vitro* было показано, что метформин может предотвращать образование AGE и оказывать благоприятное влияние на «метаболическую память» [6]. С этой точки зрения, как можно более раннее назначение ССП, в т. ч. метформина, оказывается абсолютно обоснованной тактикой ведения пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СД 2 типа — это сложное полиэтиологичное, гетерогенное заболевание, требующее персонализации терапии, а клиническая картина при этом заболевании может не совпадать с классическим представлением о нем. Клиника заболевания может быть атипичной, а его диагностика — потребовать применения современных методов обследования. Но еще на этапе определения этиологии заболевания пациенту должно быть назначено противодиабетическое лечение, подобрана оптимальная терапия, направленная на достижение целевого гликемического контроля с учетом всех индивидуальных особенностей и потребностей.

## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(1):1–121. [Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes Mellitus. 2019;22(1):1–121 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM22IS1.
2. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. Доктор.Ру. 2017;13(142)–14(143):44–51. [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment. Doctor.Ru. 2017;13(142)–14(143): 44–51 (in Russ.)].
3. Wilmot E., Iskandar I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5(6):234–244. DOI: 10.1177/2040622314548679.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики

К.м.н. В.В. Голошубина, д.м.н. Д.И. Трухан, к.м.н. Н.В. Багишева

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. Многочисленные исследования доказали патогенетическую связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями ЖКТ, но и с патологией других органов и систем организма. В то же время в результате различных неблагоприятных воздействий на человека и развития разнообразных патологических состояний часто происходят количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры кишечника. В представленном обзоре рассмотрены актуальные аспекты терминологии и клиники нарушений кишечного микробиоценоза. Важное место в комплексной терапии нарушений микробиоценоза кишечника и соответствующих им клинических проявлений занимают пробиотики, пребиотики и синбиотики. В рамках обзора рассмотрены основные механизмы взаимодействия пробиотик/хозяин, возможные эффекты пробиотиков и предъявляемые к ним требования. В профилактике нарушений кишечного микробиоценоза и связанных с ними возможных метаболических сдвигов пробиотики, пребиотики и синбиотики выходят на первый план.

**Ключевые слова:** микробиоценоз кишечника, дисбиоз, дисбактериоз, клиника, профилактика, пробиотик, пребиотик, синбиотик, *Bifidobacterium lactis*, инулин, холекальциферол.

**Для цитирования:** Голошубина В.В., Трухан Д.И., Багишева Н.В. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики. РМЖ. 2020;12:17–22.

## ABSTRACT

Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention

V.V. Goloshubina, D.I. Trukhan, N.V. Bagisheva

Omsk State Medical University, Omsk

Bacterial flora in the gastrointestinal tract (GI) has a topical and systemic effect not only on the digestive organs but also on the entire body. Numerous studies have proved the pathogenetic association of the intestinal biocenosis state not only with GI diseases but also with pathological processes of other body organs and systems. At the same time, quantitative and qualitative changes in the normal intestinal microflora commonly occur as a result of various adverse events in humans and the development of various pathological conditions. In this review, the current aspects of terminology and clinical picture of intestinal microbiocenosis disorders are considered. Probiotics, prebiotics and synbiotics occupy an important place in the combination therapy of intestinal microbiocenosis disorders and clinical manifestations, associated with them. The review examines the main mechanisms of probiotic-host interaction, probiotics possible effects, and the requirements for them. Probiotics, prebiotics and synbiotics are used as the first-line treatment in the prevention of intestinal microbiocenosis disorders and associated possible metabolic shifts.

**Keywords:** intestinal microbiocenosis, dysbiosis, dysbacteriosis, clinical picture, prevention, probiotic, prebiotic, synbiotic, *Bifidobacterium lactis*, inulin, cholecalciferol.

**For citation:** Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. RMJ. 2020;12:17–22.

## Роль кишечной микрофлоры

Изучение микрофлоры кишечника, его количественного и качественного состава и возможного влияния на здоровье человека началось в конце XVII в., когда изобретатель микроскопа нидерландский натуралист Антони ван Левенгук (Antoni van Leeuwenhoek) обнаружил бактерии в фекалиях человека. С той поры прошло более трех столетий, но аспекты взаимодействия человека и бактерий до сих пор окружены множеством загадок и тайн. Более 400 различных видов и подвидов микроорганизмов населяют кишечник, их общий вес достигает 2,5–3 кг (эквивалентно весу печени), а общее количество микробных клеток на порядки больше, чем число собственных клеток человека [1–3].

Кишечная микрофлора по своему участию в поддержании гомеостаза макроорганизма не уступает другим жизненно важным органам и системам. Все это позволяет рассматривать ее как самостоятельный орган [1–3].

Бактериальная флора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает локальное и системное воздействие не только на органы пищеварения, но и на весь организм в целом. В многочисленных исследованиях продемонстрирована патогенетическая связь состояния кишечного микробиоценоза не только с заболеваниями ЖКТ, но и с болезнями сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия), мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит), пато-

логией гепатобилиарной системы (гепатиты, гепатозы, желчнокаменная болезнь) [2, 3].

Нормальная микрофлора, являясь симбионтной, выполняет ряд значимых функций, имеющих важное значение для поддержания гомеостаза и жизнедеятельности макроорганизма [2, 3]:

1. Обеспечивает неспецифическую защиту, основанную на микробном антагонизме, от патогенных бактерий, вызывающих кишечные инфекции.
2. Участвует в выработке антител, особенно относящихся к иммуноглобулинам класса А (IgA).
3. Осуществляет витамин-синтезирующую функцию (в частности, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, К, РР, пантотеновая и фолиевая кислоты).
4. Участвует в ферментативном расщеплении целлюлозы, высокомолекулярных углеводов, белков и жиров.
5. Способствует всасыванию витамина D, железа, кальция.
6. Принимает участие в обмене желчных кислот (их энтерогепатической циркуляции) и образовании в толстой кишке дезоксихолевой кислоты, стеркобилина и копростерина.
7. Вносит свой вклад в образование продуктов распада белка (фенола, индола, скатола), обеспечивающих нормальную перистальтику кишечника.
8. Оказывает влияние на структуру слизистой оболочки кишечника и ее всасывательную способность.
9. Содействует «созреванию» лимфоидно-макрофагальной системы.

В результате различных неблагоприятных воздействий на человека и развития разнообразных патологических состояний часто происходят количественные и качественные изменения нормальной микрофлоры кишечника.

## ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО И КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Краткосрочные сдвиги в состоянии кишечного микробиоценоза, часто исчезающие без каких-либо воздействий извне, после прекращения действия неблагоприятного триггера, относят к категории «дисбактериальных реакций». Термин «дисбактерия» кишечника является более широким и предполагает более выраженные и стойкие качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры кишечника. Часто дисбактерия рассматривается как проявление или следствие дисгармонии в экосистеме [3, 4].

Дисбиоз представляет собой состояние экосистемы, при котором происходит нарушение функционирования ее составных частей и механизмов взаимодействия, следствием чего может являться заболевание человека. Пациенты с различными заболеваниями, жители экологически неблагоприятных регионов, рабочие вредных производств страдают дисбиозами, возникающими у них в результате воздействия на организм физических, химических, радиационных и других неблагоприятных факторов [3, 5].

Микрофлора кишечника считается «дисбиотической», когда в результате выраженных и стабильных ее изменений (количественных и качественных) манифестирует ряд клинических симптомов болезни. Термин «дисбиоз» характеризует состояние всех групп микроорганизмов: бактерий, вирусов, грибов, простейших, а также гельминтов.

Дисбактериоз отражает состояние бактериальных форм представителей микрофлоры. Дисбактериоз наибо-

лее часто представляет собой уменьшение общего количества бактерий, иногда вплоть до полного исчезновения некоторых видов нормальной микрофлоры с одновременным увеличением числа тех бактерий, которые в норме присутствуют в минимальных количествах. Это преобладание может отмечаться периодически или быть достаточно продолжительным [2, 3].

Различные проявления дисбактериоза в разнообразных сочетаниях обнаруживаются практически у всех пациентов с хроническими заболеваниями кишечника, при изменениях характера и режима питания, воздействии ряда факторов окружающей среды, приеме антибактериальных препаратов и ряда других лекарственных средств. Поэтому, в первую очередь, дисбактериоз кишечника является бактериологическим понятием.

Таким образом, дисбактериоз — состояние, при котором нарушается подвижное равновесие кишечной микрофлоры, заселяющей в норме нестерильные полости и кожные покровы, и возникают качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза. В соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003 дисбактериоз кишечника рассматривается как клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими проявлениями [3].

Ряд авторов термин «дисбактериоз» относят лишь к процессам в толстом кишечнике, а к процессам в тонкой кишке применяют термин «микробная тонкокишечная контаминация» [2, 4]. Синдром тонкокишечной микробной контаминации (СТМК) характеризуется увеличением в проксимальных отделах тощей кишки содержания микроорганизмов с доминированием бактерий рода *Escherichia*, *Klebsiella*, лактобацилл, энтерококков. При этом синдроме содержание бактерий в тонкой кишке повышается до  $10^{11}/г$  и более (при норме  $10^4$ – $10^7/г$ ) [4].

В зарубежной литературе [2, 6] широко используется объединяющий термин — «синдром избыточного размножения бактерий» (bacterial overgrowth syndrome), т. е. повышение в тонком и толстом кишечнике популяционного уровня условно-патогенных микробов (стафилококков, энтеробактерий, грибов рода *Candida* и др.).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА

Клинические симптомы дисбактериоза кишечника могут быть разделены на кишечные и системные [1, 3, 5].

Специфические клинические проявления дисбиоза кишечника отсутствуют. При анализе клинической картины различных заболеваний ЖКТ можно выделить кишечные симптомы, появление которых обусловлено дисбалансом кишечной микрофлоры (синдромом избыточного бактериального роста):

а) синдром кишечной диспепсии:

- ♦ метеоризм, урчание, вздутие живота;
- ♦ чувство тяжести и переполнения/распирания в животе;
- ♦ боль (спастическая или тупая, ноющая в нижней половине живота);
- ♦ неустойчивый стул (диарея или запор, чередование диареи и запора);

- б) синдром нарушения пищеварения:
- ♦ стеаторея;
  - ♦ нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (D, K);
  - ♦ нарушение водно-электролитного баланса;
  - ♦ диспепсические симптомы (отрыжка, горечь во рту, тошнота);
- в) астеновегетативный синдром (обусловлен гипои авитаминозом, интоксикацией).

Возможно развитие анемии, остеопороза, гипо- и диспротеинемии, нарушений свертывания крови, гиповитаминоза, снижение массы тела.

К системным проявлениям нарушения кишечного микробиоценоза относятся [2, 3, 5]:

- ♦ бактериемия (септицемия, сепсис);
- ♦ аллергия;
- ♦ канцерогенез;
- ♦ гиперхолестеринемия;
- ♦ артериальная гипертензия;
- ♦ деменция и болезнь Альцгеймера;
- ♦ ожирение;
- ♦ артриты/артрозы;
- ♦ оксалатурия и мочекаменная болезнь;
- ♦ развитие реакции «трансплантат против хозяина».

Связь нарушений микробиоценоза кишечника с этими проявлениями обусловлена продукцией микроорганизмами веществ, вызывающих соответствующие биологические эффекты, изменениями барьерной функции кишечника, развитием синдрома повышенной эпителиальной/кишечной проницаемости, аутоиммунными нарушениями и т. д.

## СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА

Для стабилизации нормальной микрофлоры применяются различные средства, которые принято подразделять на пробиотики, пребиотики и синбиотики. В соответствии с определением WGO (World Gastroenterology Organisation — Всемирная организация гастроэнтерологов) (2008), **пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина [6].

Механизм взаимодействия пробиотик/хозяин включает иммунологические и неиммунологические эффекты [7, 8].

Иммунологические эффекты пробиотиков:

- ♦ активация локальных макрофагов для увеличения презентации различных антигенов В-лимфоцитам;
- ♦ увеличение выработки секреторного IgA на местном и системном уровнях;
- ♦ модулирование цитокиновых профилей;
- ♦ формирование гиперергического ответа на различные пищевые аллергены.

Неиммунологические эффекты пробиотиков:

- ♦ переваривание пищи;
- ♦ изменение локальной pH, способствующей формированию неблагоприятного местного окружающего пространства для развития патогенов;
- ♦ конкуренция за питательные вещества и адгезию с патогенными бактериями;
- ♦ производство бактериоцинов для подавления патогенов;
- ♦ антиоксидантный — посредством устранения супероксидных радикалов;

- ♦ мукопротективный — за счет стимуляции продукции эпителиального муцина;
- ♦ защитный — усиление барьерной функции кишечника и модификация патогенных токсинов.

Основные требования, которым должен соответствовать современный пробиотик [2–4, 7, 8]: 1) обладать высокой жизнеспособностью и биологической активностью, а также высокой адгезивной способностью; 2) содержать пробиотические штаммы в количестве  $10^6$ – $10^9$ ; 3) обладать антагонизмом по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре; 4) быть устойчивым к физико-химическим факторам (кислотность, осмотический шок, температура, действие желчных кислот и т. п.); 5) сохранять стабильность на протяжении всего срока хранения; 6) быть устойчивым к действию антибиотиков; 7) иметь доказанную клиническую эффективность и безопасность.

К пробиотикам отнесены лечебно-профилактические препараты, разработанные на основе живых бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Aerococcus* или апатогенных спорообразующих микроорганизмов и сахаромикет, которые при естественном способе введения положительно влияют на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.

Важным является характер основного заболевания, при котором развивается нарушение микробиоценоза кишечника. Так, при вирусных заболеваниях более целесообразно использовать лактосодержащие препараты, при бактериальных — бифидо- и лактосодержащие [2, 7, 8].

Бифидосодержащие препараты применяются с целью нормализации микробиоценоза ЖКТ, повышения неспецифической резистентности организма, стимуляции функциональной деятельности пищеварительной системы, для профилактики госпитальных инфекций в родильных домах и больницах.

В настоящее время показания к назначению пробиотиков существенно расширились [9]:

- ♦ воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ, в т. ч. ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori*;
- ♦ аллергические заболевания;
- ♦ профилактика и лечение антибиотико-ассоциированной диареи;
- ♦ острые кишечные инфекции;
- ♦ диарея путешественников;
- ♦ синдром раздраженного кишечника.

Согласно определению WGO (2008) **пребиотики** — это невсасывающиеся вещества, которые оказывают положительное физиологическое воздействие на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры [6].

Пребиотики — это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), которые питают определенную группу кишечных микроорганизмов. В отличие от пробиотиков, большинство пребиотиков используются в качестве пищевых добавок — в бисквитах, кашах, шоколаде, пастообразных и молочных продуктах. К наиболее известным пребиотикам относятся: лактулоза, инулин, олигофруктоза, галакто-олигосахариды, олигосахариды грудного молока [2, 3, 10].

Необходимо отметить, что нарушение кишечного микробиоценоза и витаминно-микроэлементная недостаточность практически не встречаются изолированно, поскольку только нормальная микрофлора кишечника обеспечивает полноценное всасывание этих нутриентов. В этой связи ряд авторов относит к пребиотикам микроэлементы и витамины [4, 10].

Современная концепция коррекции нарушенного кишечного микробиоценоза заключается в комбинированном совместном применении про- и пребиотиков [2, 3].

**Синбиотики** — продукты, содержащие комбинацию пробиотиков и пребиотиков [6], совмещающая эффекты тех и других.

Пробиотики, пребиотики и синбиотики занимают важное место в комплексной терапии нарушений микробиоценоза кишечника и соответствующих им клинических проявлений [10–14].

Первичная профилактика дисбактериоза с учетом разнообразных причин его развития является достаточно сложной задачей. К основным направлениям решения этой непростой задачи можно отнести: рациональное питание, улучшение благосостояния населения, экологическую безопасность, устранение других триггерных факторов внешней и внутренней среды. Вторичная профилактика предполагает рациональное применение антибиотиков, антисекреторных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов и других лекарственных средств, нарушающих количественный и качественный баланс кишечной микрофлоры, своевременное и оптимальное лечение заболеваний ЖКТ, сопровождающихся нарушением микробиоценоза.

В профилактике нарушений кишечного микробиоценоза и связанных с ними возможных метаболических сдвигов пробиотика, пребиотика и синбиотика выходят на первый план.

Новым перспективным продуктом, недавно появившимся на российском фармацевтическом рынке, является нутрицевтик — биологически активная добавка к пище БиоТоффи Пробиотик (ООО «Бауш Хелс», Россия).

БиоТоффи Пробиотик — инновационный и единственный в РФ пробиотик в форме выпуска «шоколадные батончики», содержащий 1 млрд полезных пробиотических микроорганизмов.

Пробиотическим компонентом являются *Bifidobacterium lactis*, которые относятся к представителям естественной микрофлоры кишечника, обладают высокой способностью к адгезии, и их количество соответствует нормам ВОЗ и рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА): среднее содержание этих бифидобактерий в 1 батончике составляет  $\geq 1 \times 10^9$  КОЕ [15].

*B. lactis* является представителем вида *Bifidobacterium animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида *B. lactis* — *Bifidobacterium animalis lactis*. *B. lactis* широко представлена в составе различных БАД и пищевых продуктов с пробиотическими свойствами [6].

*B. lactis* содержится в естественной био пленке кишечника здоровых людей, обеспечивает устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами (колонизационная резистентность) [16, 17] и способна ингибировать активность различных патогенных бактерий [18, 19]. Отмечена устойчивость *B. lactis* к антибиотикам [20, 21].

Результаты многочисленных исследований *B. lactis*, являющихся одним из компонентов БиоТоффи Пробиотик, демонстрируют, что бифидобактерии способствуют не только поддержанию нормального состояния кишечного микробиоценоза [17, 22, 23], но и восстановлению нарушенной кишечной микрофлоры на фоне и после приема антибиотиков [22, 23], регуляции двигательной функции кишечника и устранению клинической симптоматики [22, 24, 25], нормализации метаболических процессов в организме [26], поддержанию и восстановлению защитной функции кишечника [27], активации иммунных процессов, повышению сопротивляемости к инфекционным заболеваниям [17, 23, 28, 29], в т. ч. к респираторным инфекциям верхних дыхательных путей [30–32], снижению выраженности аллергических реакций [33, 34].

Пребиотический компонент БиоТоффи Пробиотик — инулин (содержит Vapeo® — природную клетчатку из корня цикория) — сложный углевод, не переваривается в организме человека, но расщепляется бактериями в кишечнике и поэтому позитивно влияет на состояние микробиоты. Включение пребиотика благоприятно влияет на состав, количество и активность лактобактерий и бифидобактерий, способствует нормализации стула [33–35]. Кроме того, в процессе метаболизма из инулина в кишечнике образуются короткоцепочечные жирные кислоты, улучшающие защитную функцию кишечника и иммунный ответ организма [34, 36].

## ВИТАМИН D КАК ВАЖНЫЙ ПРЕБИОТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ

Дефицит витамина D — достаточно распространенное явление, затрагивающее, по некоторым оценкам, до 1 млрд жителей Земли [37]. В европейских странах распространенность дефицита витамина D составляет от 13% до 40,4% [38]. Россия расположена в зоне низкой инсоляции, поэтому практически все население входит в группу риска развития дефицита витамина D [39].

В этой связи актуальным является выявление дефицита витамина D на начальном этапе до появления клинических проявлений. На рисунке 1 представлен клинико-диагностический алгоритм выявления дефицита витамина D на амбулаторно-поликлиническом этапе.

На синтез холекальциферола в коже влияют широта расположения региона проживания, продолжительность светового дня, время года, особенности профессиональной деятельности (работа в ночное время, под землей или в помещении), пигментация кожи человека и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой [40]. К дефициту витамина D в организме приводит и ряд других причин, которые на рисунке 1 представлены в качестве факторов риска.

К возможным симптомам дефицита витамина D относятся слабость, нервозность, раздражительность, повышенная возбудимость, бессонница, мышечная слабость, мышечные судороги, повышенная потливость [40] и ряд других симптомов, указанных в алгоритме. Эти симптомы неспецифичны и могут отмечаться при многих других заболеваниях. Однако появление этих симптомов в сочетании с наличием факторов риска также позволяет предположить возможность развития дефицита витамина D.

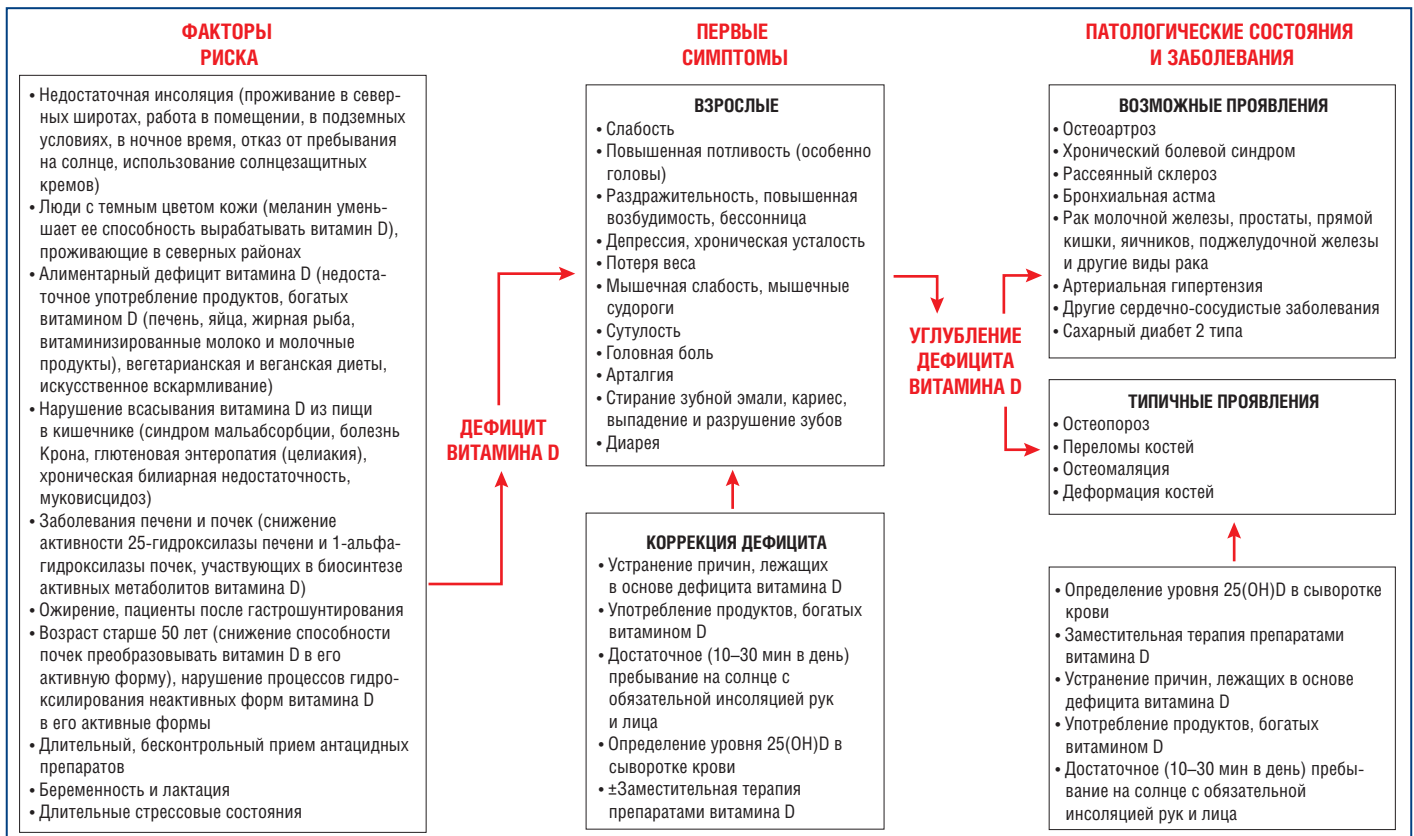


Рис. 1. Клинико-диагностический алгоритм дефицита витамина D на амбулаторно-поликлиническом этапе

Необходимо отметить, что в эпидемиологических исследованиях последнего десятилетия дефицит витамина D постоянно ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии [41–43].

БиоТоффи Пробиотик содержит холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) 2,5 мкг в 1 батончике, поэтому может рассматриваться в качестве биологически активной добавки для профилактики дефицита витамина D у лиц, проживающих в зонах низкой инсоляции.

## ШОКОЛАД КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ МИКРОФЛОРЫ

Какао и шоколад содержат большое количество мощных антиоксидантов и других питательных веществ, которые могут положительно влиять на здоровье человека [44]. В целом ряде обзоров отмечено повышение популярности функциональных продуктов, которые не только доставляют пищевое удовольствие, но и позитивно влияют на общее состояние здоровья, при этом большое внимание уделяется возможному сочетанию шоколада и пробиотиков [45].

Бельгийские ученые провели оценку шоколада как потенциального защитного носителя пробиотиков. Полученные ими данные показали, что покрытие пробиотиков шоколадом является отличным решением для защиты их от условий окружающей среды и их оптимальной доставки в толстый кишечник [46].

В ряде последующих исследований также получены результаты, позволяющие рассматривать шоколад в качестве перспективной системы доставки пробиотиков [47], появилось и понятие «пробиотический шоколад» [48–50].

Результаты исследования сербских ученых показали очень хорошую выживаемость пробиотических бактерий после производства и при хранении как в первые 60 дней, так и спустя 180 дней [44].

Еще в одном исследовании отмечается, что шоколад может служить средством доставки пробиотиков с дополнительным преимуществом, которое делает их безопасными для зубов. Все пробиотические конфеты были эффективны в снижении количества колоний *Streptococcus mutans* в полости рта [49]. В южнокорейском исследовании было продемонстрировано, что пробиотический шоколад, содержащий бифидо- и лактобактерии, потенциально может быть использован в качестве альтернативного средства для профилактики запоров [50].

На сегодняшний день существуют различные формы выпуска пробиотиков. К наиболее распространенным формам относятся жидкие и сухие пробиотики [1, 3]. Жидкие продукты обычно содержат действительно живые бактерии, которые, достигнув кишечника, могут сразу же образовывать жизнеспособные колонии микроорганизмов. Однако для них характерен достаточно короткий срок годности, необходимо строго соблюдать условия их хранения, при приеме внутрь они проходят через агрессивную среду желудка, вкусовые качества жидких пробиотиков достаточно сомнительны [6]. Сухие пробиотики (таблетки, капсулы) защищены от агрессивной среды желудка, имеют более продолжительный срок хранения. Однако бактерии, входящие в их состав, подвергаются сублимационной сушке — заморозке при предельно низкой температуре и давлении, что помещает их в состояние, сходное с анабиозом. Как только влажность становится доступной для бактерий, они повторно гидратируются, и часть их будет продолжать функционировать и делиться снова, как это было до замо-

раживания. Вместе с тем процесс гидратирования может занять определенное время, при ускоренной моторике кишечника часть бактерий может покинуть организм, так и не выполнив свою задачу [6].

В этой связи к преимуществам шоколада как способа доставки кишечной микрофлоры — в виде шоколадных батончиков — можно отнести приятный вкус, удобство и приверженность их приему.

В составе БиоТоффи Пробиотик отсутствуют сахар, красители и ГМО. Рекомендации по применению в соответствии с инструкцией — взрослым по 1 батончику 1 раз в день во время или после еды. Продолжительность приема — 10 дней. При необходимости прием можно повторить.

В соответствии с наличием в составе БиоТоффи Пробиотик бифидобактерий, инулина, холекальциферола возможно рекомендовать его в качестве биологически активной добавки к пище — дополнительного источника пробиотических микроорганизмов (бифидобактерий) и источника витамина D с целью поддержания и восстановления кишечной микрофлоры, устранения дискомфорта в ЖКТ, активизации иммунных процессов.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставленную информацию о продукте БиоТоффи Пробиотик.

#### Литература

1. Сабельникова Е.А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;7:111–116. [Sabelnikova E.A. Clinical aspects of intestinal dysbiosis. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;7:111–116 (in Russ.).]
2. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит; 2013. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie*. SPb.: SpecLit; 2013 (in Russ.).]
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;5:13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015;5:13–50 (in Russ.).]
4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист»; 2017. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Intestinal diseases: clinic, diagnosis and treatment*. Novokuznetsk: LLC «Poligrafist»; 2017 (in Russ.).]
5. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина; 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the main gastroenterological syndromes and symptoms*. M.: Practical medicine; 2016 (in Russ.).]
6. Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Практические рекомендации. 2008. (Электронный ресурс). URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634>. Дата обращения: 05.04.2020. [Probiotics and prebiotics. World Gastroenterological Organization (WGO). Practical recommendations. 2008. (Electronic resource). URL: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634>. Access date: 05.04.2020 (in Russ.).]
7. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.
8. Sebastian Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–429. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.12.003.
9. Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., McCormick J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):658–672. DOI: 10.1128/cmr.16.4.658-672.2003.
10. Iliano P., Brambilla R., Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J*. 2020;287(5):833–855. DOI: 10.1111/febs.15217.
11. Kim S.Y. Irritable bowel syndrome and synbiotics. *Korean J Fam Med*. 2019;40(1):1. DOI: 10.4082/kjfm.40.1E.
12. Salvucci E. The human-microbiome superorganism and its modulation to restore health. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(7):781–95. DOI: 10.1080/09637486.2019.1580682.
13. Oka A., Sartor R.B. Microbial-based and microbial-targeted therapies for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):757–788. DOI: 10.1007/s10620-020-06090-z.
14. Cresci G.A.M., Lampe J.W., Gibson G. Targeted approaches for in situ gut microbiome manipulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):581–588. DOI: 10.1002/jpen.1779.




15. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii i hepatologii i koloproktologii*. 2017;27(5):76–93 (in Russ.).]
16. Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences. *Nahrung*. 1987;31:507–517. DOI: 10.1002/food.19870310551.
17. Sanders M.E. Summary of probiotic activities of *Bifidobacterium lactis* HN019. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(9):776–783. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225576.73385.f0.
18. Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T. et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol*. 2009;191(8):623–630. DOI: 10.1007/s00203-009-0491-x.
19. Martinez F.A., Dominguez J.M., Conventi A., Oliveira R.P. Production of bacteriocin-like inhibitory substance by *Bifidobacterium lactis* in skim milk supplemented with additives. *J Dairy Res*. 2015;82(3):350–355. DOI: 10.1017/S0022029915000163.
20. Morovic W., Roper J.M., Smith A.B. et al. Safety evaluation of HOWARU® Restore (*Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-04 and *B. lactis* Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors, and acute toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:316–324. DOI: 10.1016/j.fct.2017.10.037.
21. Morovic W., Roos P., Zabel B. et al. Transcriptional and Functional Analysis of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Exposure to Tetracycline. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(23): pii: e01999–18. DOI: 10.1128/AEM.01999-18.
22. Ibarra A., Latreille-Barbier M., Donazzolo Y. et al. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018;9(3):236–251. DOI: 10.1080/19490976.2017.1412908.
23. Miller L.E., Lehtoranta L., Lehtinen M.J. Short-term probiotic supplementation enhances cellular immune function in healthy elderly: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Nutr Res*. 2019;64:1–8. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.12.011.
24. Ahmed M., Prasad J., Gill H. et al. Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(1):26–31.
25. Waller P.A., Gopal P.K., Leyer G.J. et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1057–1064. DOI: 10.3109/00365521.2011.584895.
26. Bernini L.J., Simão A.N., Alfieri D.F. et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: a randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(6):716–719. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
27. Gill H.S. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(5):755–773. DOI: 10.1016/s1521-6918(03)00074-x.
28. Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):263–267. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600938.
29. Paineau D., Carcano D., Leyer G. et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;53(1):107–113. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00413.x.
30. West N.P., Horn P.L., Pyne D.B. et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
31. Turner R.B., Woodfolk J.A., Borish L. et al. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection — a randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 2017;8(2):207–215. DOI: 10.3920/BM2016.0160.
32. Трухан Д.И., Викторова И.А. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза в аспекте профилактики респираторных инфекций дыхательных путей: возможности *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;2:39–44. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Correction of infringements of intestinal microbiocenosis in the aspect of prevention of respiratory infections of respiratory tract: opportunities of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaya terapiya. Consilium Medicum*. 2018;2:39–44 (in Russ.).] DOI: 10.26442/26583739.2018.2.180103.
33. Kleessen B., Sykura B., Zunft H.J., Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(5):1397–1402. DOI: 10.1093/ajcn/65.5.1397.
34. Shoaib M., Shehzad A., Omar M. et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym*. 2016;147:444–454. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.020.
35. Micka A., Siepelmeyer A., Holz A. et al. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):82–89. DOI: 10.1080/09637486.2016.1212819.
36. Mensink M.A., Frijlink H.W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W.L. Inulin, a flexible oligosaccharide. II: Review of its pharmaceutical applications. *Carbohydr Polym*. 2015;134:418–428. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.08.022.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# БиоТоффи Пробиотик

1 миллиард полезных пробиотических микроорганизмов *B. lactis HN019™* и инулин в каждом батончике способствуют:

-  Поддержанию микрофлоры желудочно-кишечного тракта
-  Восстановлению кишечной микрофлоры, в т.ч. после приема антибиотиков
-  Активизации иммунных процессов



Сделано в Европе



Технология Chocowise®\*

ШОКОЛАДНЫЕ БАТОНЧИКИ

Листок вкладыш БАД к пище БиоТоффи Пробиотик

ООО «Бауш Хелс»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./Факс: +7 (495) 510-2879. RUS-VIT-BTF-NON-01-2020-2560. Реклама.

\*Шоковайз

# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета

Профессор М.Д. Ардатская

ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается взаимосвязь между микробиотой и функционированием отдельных органов и систем и всего макроорганизма в целом. Это взаимодействие реализуется на уровне низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты, способных активировать, ингибировать, модифицировать процессы, функции и реакции разных органов и систем организма человека. Нарушение их качественного или количественного соотношения является фактором возникновения и прогрессирования многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, метаболических, сердечно-сосудистых, гематологических, нейропсихиатрических, аутоиммунных и иных заболеваний. Представленный объем достоверных клинических данных свидетельствует о том, что применение пребиотиков, в частности пищевых волокон (ПВ), для коррекции нарушений кишечной микробиоты является перспективным направлением в лечении и профилактике различных заболеваний. В свою очередь, частично гидролизованные ПВ циамопсиса, зарегистрированные в РФ под торговым наименованием «Оптифайбер», благодаря таким своим эффектам, как регуляция работы кишечника, снижение выраженности абдоминальной боли, уменьшение газообразования, вздутия живота, повышение количества и метаболической активности резидентной микрофлоры кишечника, способствуют восстановлению и поддержанию кишечного эубиоза, нормализации консистенции и частоты стула, купированию симптомов синдрома раздраженного кишечника, повышают устойчивость иммунитета к инфекции, вызываемой вирусом гриппа. При этом Оптифайбер не имеет существенных побочных эффектов и может применяться длительно с целью дополнения рациона необходимым количеством ПВ.

**Ключевые слова:** микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, КЖК, микробиоценоз кишечника, пищевые волокна, циамопсис, иммунитет, грипп.

**Для цитирования:** Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. РМЖ. 2020;12:24–29.

## ABSTRACT

Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity

M.D. Ardatskaya

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

The article discusses the association between the microbiota and the functioning of individual organs, systems and the entire macroorganism. This interaction is realized at the level of low-molecular-weight metabolites of the intestinal microbiota that can activate, inhibit, modify the processes, functions, and reactions of various organs and systems of the human body. Violation of their qualitative or quantitative ratio is the occurrence and progression factor of many gastrointestinal, metabolic, cardiovascular, hematological, neuropsychiatric, autoimmune and other diseases. The presented volume of reliable clinical data indicates that the prebiotics use, in particular dietary fiber (DF), for the correction of intestinal microbiota disorders is a promising method in the treatment and prevention of various diseases. In turn, partially hydrolyzed guar (cyamopsis) DF (registered in the Russian Federation under the trade name OptiFiber) due to their effects (such as regulating the intestine, reducing abdominal pain, reducing flatus and bloating, increasing the resident intestinal microflora amount and its metabolic activity) helps restore and maintain intestinal eubiosis, normalize the consistency and frequency of stool, relieve symptoms of irritable bowel syndrome, and increase immunity to influenza. At the same time, OptiFiber does not have significant side effects and can be administered for a long-term period in order to supplement the nutrition with the necessary amount of DF.

**Keywords:** microbiota, short-chain fatty acids (SCFAs), intestinal microbiocenosis, dietary fiber, cyamopsis, immunity, influenza.

**For citation:** Ardatskaya M.D. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. RMJ. 2020;12:24–29.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБИОТЕ

Термин «микробиота», определяющий микробиоценоз отдельных органов и систем организма человека, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период на определенной географической территории, используется учеными с середины прошлого века [1]. Однако только в последние 20 лет благодаря развитию новейших методов молекулярного анализа (геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, микробиомики) стало возможным активное всестороннее изучение микробиоты [2, 3]. Именно на этом этапе начался процесс формирования принципиально нового взгляда на микробиоценоз с позиций клинической медицины.

Совокупность геномов микробиоты обозначается термином «микробиом», который используется для описания сущности микробных признаков (функций), кодируемых микробиотой [4].

Фундаментальные исследования микробиоты ведутся с 2007 г., когда были инициированы такие крупнейшие авторитетные проекты, как MetaHIT (Metagenome of Human Intestinal Tract — Метагеном кишечника человека) в Европе и HMP (Human Microbiome Project — Проект человеческого микробиома) в США. Результаты исследований, проведенных в рамках этих проектов, опубликованные в журнале Nature, значительно расширили представления научного сообщества о составе и функциях микробиоты.

В различных биотопах человеческого организма обитает порядка  $10^{15}$  микроорганизмов, из них идентифицировано более 10 тыс. видов и до 70 тыс. штаммов. Около 15–16% микроорганизмов приходится на ротоглотку; на урогенитальный тракт — 9%, исключая вагинальный отдел, который заселен довольно слабо (2%); на кожные покровы — 12%. На долю различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится основная часть (70%) микрофлоры. Эко-система толстой кишки наиболее разнообразна и наиболее интенсивно изучена. Соответственно и метаболический потенциал кишечной микрофлоры сконцентрирован преимущественно в толстой кишке, определяя ее функциональное значение для организма человека [5, 6].

Кишечная микробиота характеризуется видовым разнообразием, стабильностью и функциональной избыточностью [7, 8].

В настоящее время не только установлены основные типы (филумы) бактерий, заселяющих кишечник (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Lentisphaerae*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, *Verrucomicrobia*, *Euryarchaeota*), но и выявлены доминирующие группы (фирмикуты, бактериоиды, актинобактерии и протеобактерии), составляющие 80–99% микробиоты кишечника здоровых лиц [8]. При этом доказано, что на настоящий момент четко категоризовать состав микробиоты невозможно [9].

Однако функционально-ориентированный подход к изучению микробиоты, нацеленный в первую очередь на метаболическую активность бактерий, позволил создать концепцию филометаболического (филофункционального) ядра, объединившего эволюционно стабильные виды микроорганизмов, выполняющие основные функции:

- метаболические;
- антиоксидантные, защитные, иммунные;
- антимутагенные, антиканцерогенные [5, 8, 10].

Важно отметить, что в состав филометаболического ядра вошли бактерии, продуцирующие бутират, пропионат, ацетат (короткоцепочечные жирные кислоты — КЖК), утилизирующие водород, метаболизирующие желчные кислоты, холин, витамины и некоторые противовоспалительные, антимикробные, иммуностимулирующие соединения [8, 11, 12].

## Некоторые эффекты низкомолекулярных метаболитов кишечной микрофлоры

Низкомолекулярные метаболиты кишечной микрофлоры, в первую очередь КЖК, обладают следующими физиологическими эффектами местного и системного уровня в отношении организма хозяина:

- энергообеспечение эпителия;
- антибактериальный эффект;
- регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия;
- поставка субстратов глюконеогенеза;
- поставка субстратов липогенеза;
- блокировка адгезии патогенов к эпителию;
- активация фагоцитоза;
- регулировка моторной активности кишечника;
- поставка субстратов для синтеза коферментов;
- усиление местного иммунитета;
- поддержание ионного обмена [13].

Следовательно, метаболический путь связывает микробиоту кишечника с нервной (вагус и интрамуральная

нервная система), эндокринной (кортизол), иммунной (цитокины) системами макроорганизма. Так, например, КЖК (бутират и пропионат) способны модулировать активность головного мозга, увеличивая секрецию пептида YY, который замедляет моторику кишечника и усиливает поглощение питательных веществ и энергии [14, 15].

## Микробиота и иммунитет

Еще одним важнейшим эффектом жизнедеятельности микробиоты является стимулирующее воздействие на локальный иммунитет, в основном за счет продукции секреторного IgA. КЖК, лактат и некоторые другие метаболиты способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл и многих грибов. Блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, они препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию и обладают способностью индуцировать хемотаксис бактерий.

Также в научном сообществе обсуждается вопрос об участии микрофлоры в противовирусной защите организма человека. Микробиота обладает способностью перехвата и выведения вирусов благодаря феномену мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина. При этом взаимодействие с иммунной системой носит двунаправленный характер: с одной стороны, микробиота влияет на развитие иммунной системы, опосредует активацию иммунных клеток, продукцию цитокинов и пролиферацию Т-лимфоцитов за счет метаболизма КЖК, с другой стороны, иммунная система регулирует колонизацию и численность видов микрофлоры и реакцию на комменсальные бактерии [16, 17].

Зарубежными исследователями описана роль КЖК в дифференцировке Т-клеток как в эффекторные, так и в регуляторные, связанные с иммунитетом или иммунной толерантностью в зависимости от иммунологической среды. Предполагается, что КЖК являются важными регуляторами функции Т-клеток. Показано влияние КЖК на экспансию/генерацию Treg-клеток через GPCR-рецепторы и их (бутирата и, в меньшей степени, пропионата) способность ингибировать деацетилазы гистонов (Histone deacetylase, HDAC). Ингибиторы HDAC широко используются для лечения рака. Следовательно, КЖК могут профилировать рак и модулировать иммунный гомеостаз [18].

Поскольку микробиота выполняет многочисленные функции местного и системного уровня, крайне важно поддерживать ее стабильность на протяжении всей жизни. Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микробиоты кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как взаимосвязанная экосистема и метаболический орган, обеспечивающий необходимое количество и профиль важнейших низкомолекулярных метаболитов, основными из которых являются КЖК. Уровень и соотношение КЖК являются важными параметрами кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне: ацетат: пропионат: бутират = 60:20:18 [19–21].

## Болезни разные — микробиоценозные нарушения стереотипные

С момента осмысления места и роли микробиоценозов в полноценной жизни человека начинается качественно новый этап в понимании патогенеза многих заболеваний, а также подходов к их диагностике, лечению и профилактике.

Нормальный состав кишечной микрофлоры может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Под влиянием многочисленных ятрогенных воздействий, стрессовых ситуаций, факторов питания, инфекционных заболеваний и др. происходят патологические изменения в организме, в результате чего изменяется состав и свойства кишечной микрофлоры, могут быть нарушены ее локальные и системные функции.

В настоящее время в научной литературе показан переход от эубиоза к формированию дисбиоза с развитием кишечных и внекишечных заболеваний, расширяется спектр патологий, связанных с нарушением микробиоценоза кишечника. В первую очередь, это функциональные органические заболевания ЖКТ (синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь и др.). Во-вторых, заболевания печени, желчного пузыря, метаболические заболевания, в частности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Кроме того, выделяют ряд гематологических, мочеполовых, кардиологических, ревматологических, неврологических расстройств, ассоциированных с нарушениями кишечной микрофлоры [22–24]. Осмысление патогенеза патологических состояний осуществляется с позиций понимания участия микробиоты в метаболическом обеспечении и регуляции функций макроорганизма (метаболический и регуляторный дисбиоз).

В недавних исследованиях российских ученых показано, что КЖК (их концентрации в кишечнике (кал, биоптаты слизистой оболочки), крови (сыворотка, плазма), моче или выдыхаемом воздухе либо метаболомные (метаболические) профили исследуемых субстратов) могут служить биомаркерами так называемого метаболического дисбиоза [21]. Опубликованы данные о содержании и профиле КЖК в фекалиях и сыворотке крови в норме и при заболеваниях ЖКТ. В результате проведенных исследований выявлены характерные (специфические) изменения КЖК в различных биологических субстратах у больных СРК (с запором и диареей), язвенным колитом, раком толстой кишки, заболеваниями бронхолегочной системы, ожирением, метаболическим синдромом и НАЖБП [15, 19, 25–27].

## ЛЕЧЕБНАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при нарушении микробиоценоза кишечника складывается из: 1) диетической коррекции; 2) лечения патологии, приведшей к его развитию; 3) деконтаминации условно-патогенной флоры (в основном невсасывающимися кишечными антибиотиками, а также энтеросорбентами, культурами бактерий, обладающими антагонистической активностью, и др.); 4) восстановления эубиоза; 5) поддерживающей терапии основного заболевания и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника (в период ремиссии).

Здесь важно отметить, что, несмотря на то, что возникающие нарушения микробиоценоза кишечника, с точки зрения современной науки, рассматриваются как следствие основной патологии, важно понимать, что эти нарушения могут сами приводить к развитию заболевания и в дальнейшем, в свою очередь, становятся факторами его прогрессирования, запуская целый каскад новых патологических процессов.

В целях восстановления микробиоценоза и обеспечения нормального функционирования ЖКТ в медицинской практике применяют разнообразные по составу и механизму дей-

ствия пробиотики, пребиотики и метабиотики [5, 15, 28–33]. Необходимо отметить, что из 700 зарегистрированных в настоящее время пробиотиков только 30 обладают научно обоснованной доказательной базой их эффективности. Решая достаточно широкий круг задач, пробиотики предназначены для курсового применения. Класс метабиотиков по сути является естественным продолжением пробиотической концепции, но позволяет приблизиться к решению основной проблемы развития заболеваний — устранению дефицита низкомолекулярных соединений, обязательно присутствующих в биологических жидкостях и тканях макроорганизма (устранению метаболического дисбиоза).

При этом для стимуляции роста и метаболической активности собственной кишечной микробиоты представляется целесообразным использовать и назначать пациентам пребиотики.

## РОЛЬ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ПОДДЕРЖАНИИ ЭУБИОЗА

Среди представителей пребиотиков лидирующее место принадлежит натуральным пищевым волокнам (ПВ) — частично или полностью неперевариваемым компонентам пищи, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечной микробиоты [34].

ПВ обладают целым рядом физико-химических эффектов в отношении организма человека. При прохождении по кишечнику ПВ формируют матрикс фиброзного и аморфного характера по типу «молекулярного сита», обладающего водоудерживающей способностью, катионообменными и адсорбционными свойствами, чувствительностью к бактериальной ферментации в толстой кишке. Наличие в ПВ карбоксильных и гидроксильных групп способствует также ионному обмену. В совокупности данные свойства ПВ способствуют ускоренному кишечному транзиту, увеличению влажности и массы фекалий и снижению напряжения кишечной стенки. В желудке же под влиянием ПВ замедляется эвакуация пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивает потребление высокоэнергетизированной пищи и способствует снижению массы тела [5].

Дополнительно к усилению насыщения и улучшению работы кишечника и ослаблению нарушений, связанных с ней, таких, например, как запор, включение ПВ в пищу связано с профилактикой серьезных хронических заболеваний, в частности ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (за счет снижения уровня холестерина в крови), рака ободочной и прямой кишки (за счет разбавления потенциальных канцерогенов и уменьшения времени их контакта со слизистой оболочкой кишечника) [35].

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются КЖК, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ преимущественно преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты, в первую очередь КЖК, утилизируются организмом хозяина. Нормальная микрофлора толстой кишки, перерабатывая ПВ, производит КЖК с минимальным количеством их изоформ [34].

В России и за рубежом уже достаточно продолжительное время с успехом применяется препарат ПВ псиллиум,



Рис. 1. Механизм действия частично гидролизованных пищевых волокон циамопсиса четырехкрыльникового

действующим веществом которого является оболочка семян подорожника.

Недавно на российском рынке появилась новая БАД под торговым наименованием «Оптифайбер», представляющая собой экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового. Это 100% растворимое ПВ, вырабатываемое путем частичного гидролиза. Химическая структура данного полисахарида обеспечивает более медленное брожение и, следовательно, лучшую переносимость средства, т. к. быстрое брожение сопряжено с повышенным газообразованием и вздутием живота [35, 36].

Частично гидролизованные ПВ (ЧГПВ) циамопсиса полностью растворяются в горячей и холодной воде, не изменяя текстуру и вкус продукта. При этом сохраняется стабильность ПВ при различных уровнях pH, устойчивость к нагреванию, кислоте, соли, высокому давлению и действию пищеварительных ферментов, что отвечает основным требованиям, предъявляемым к пребиотикам. К тому же ЧГПВ циамопсиса имеют низкую молекулярную массу и вязкость, т. е. данное соединение не образует гель, а остается жидким, что делает его более подходящим для применения в пищевых продуктах и напитках [35, 37, 38]. Безопасность использования продукта обеспечивается исключительно натуральным составом. Он не содержит сахар, лактозу, глютен, генно-модифицированные организмы, подсластители, красители, ароматизаторы и консерванты, поэтому может применяться в течение длительного времени с целью дополнения рациона клетчаткой [39].

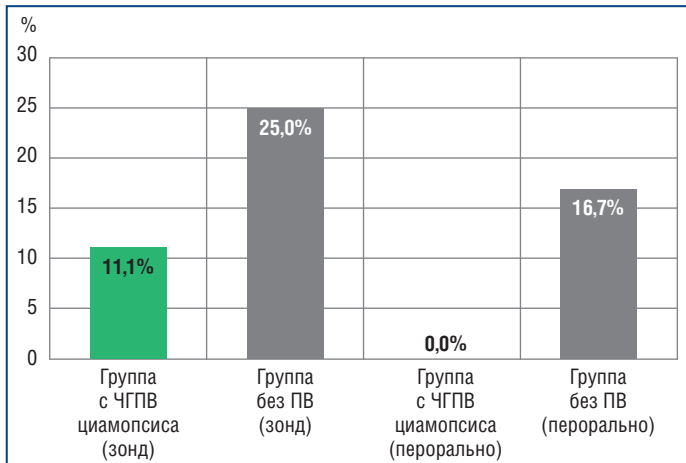
Механизм действия ЧГПВ циамопсиса реализуется следующим образом: ПВ медленно ферментируются микроорганизмами в толстой кишке, при этом вырабатываются КЖК, являющиеся конечными продуктами ферментации и источником энергии колоноцитов. КЖК, в свою очередь, увеличивают поглощение жидкости и натрия в толстой кишке, что проявляется в нормализации консистенции стула, а также улучшают моторику кишечника, обеспечивая его регулярную работу (рис. 1) [38].

Исследование М. Velazquez et al. (2000) [40] показало, что применение содержащихся в составе Оптифайбера ЧГПВ приводит к 9-кратному увеличению продукции КЖК у пациентов с хроническим запором, при этом дости-

гается нормализация их процентного содержания (ацетат: пропионат : бутират — 68,4% : 19,8% : 20,7%).

ЧГПВ циамопсиса имеют высокий профиль доказанной клинической эффективности. Многочисленные исследования, в т. ч. рандомизированные двойные плацебо-контролируемые, достоверно доказывают положительное влияние циамопсиса на консистенцию и регулярность стула, уменьшение абдоминальной боли при СРК, снижение газообразования и вздутия живота, а также подтверждают его пребиотический эффект [35, 37, 38, 40–43].

Так, метаанализ, проведенный М.Р. Кароог et al., включал 15 исследований, в т. ч. 4 рандомизированных клинических исследования, в результате которых подтверждается, что прием ЧГПВ циамопсиса четырехкрыльникового способствует нормализации стула и увеличивает частоту дефекации на 25% (1 раз в 41 ч) по сравнению с контрольной группой (1 раз в 55 ч) [37]. В исследовании S. Giaccari et al. установлено, что у пациентов, принимающих ЧГПВ циамопсиса в суточной дозировке 5 г/сут, восстанавливается регулярная работа кишечника через 3–4 нед. приема [44]. В этом же исследовании, включавшем 133 пациента с СРК, показано, что прием ЧГПВ циамопсиса достоверно снижает газообразование, вздутие живота и абдоминальную боль. В другом клиническом исследовании 39 пациентов с хроническим запором наблюдалось достоверное снижение натуживания при дефекации на 60%, улучшение показателей кала в 2 раза по Бристольской шкале, улучшение перистальтики в 3 раза и снижение выраженности абдоминальной боли и вздутия живота в 2 раза после терапии ЧГПВ циамопсиса в течение 4 нед. [40]. В отношении пребиотического эффекта ЧГПВ циамопсиса также проводился ряд доказательных исследований, в результате которых было показано, что прием циамопсиса в дозе 10 г/сут в течение 3 нед. практически в 2 раза увеличивает количество полезных видов бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp.) по сравнению с исходным уровнем [45, 46]. М. Velazquez et al. проводили следующее сравнительное исследование с участием пациентов с хроническими запорами: 1-я группа получала инулин, 2-я группа — псиллиум, 3-я группа — ЧГПВ циамопсиса четырехкрыльникового. Через 24 ч оценивались количество и профиль КЖК. Доказано, что ЧГПВ циамопсиса увеличивает



**Рис. 2.** Частота возникновения гриппа и ОРВИ среди пациентов, принимающих ЧГПВ циамопсиса пероральным способом и через зонд и не принимающих ПВ

ют продукцию КЖК в 9 раз по сравнению с исходным уровнем ( $54,6 \pm 0,7$  мг/мл), что почти вдвое превосходит результаты, полученные в группах псиллиума и инулина [47].

### Роль пищевых волокон в усилении иммунитета и профилактике гриппа

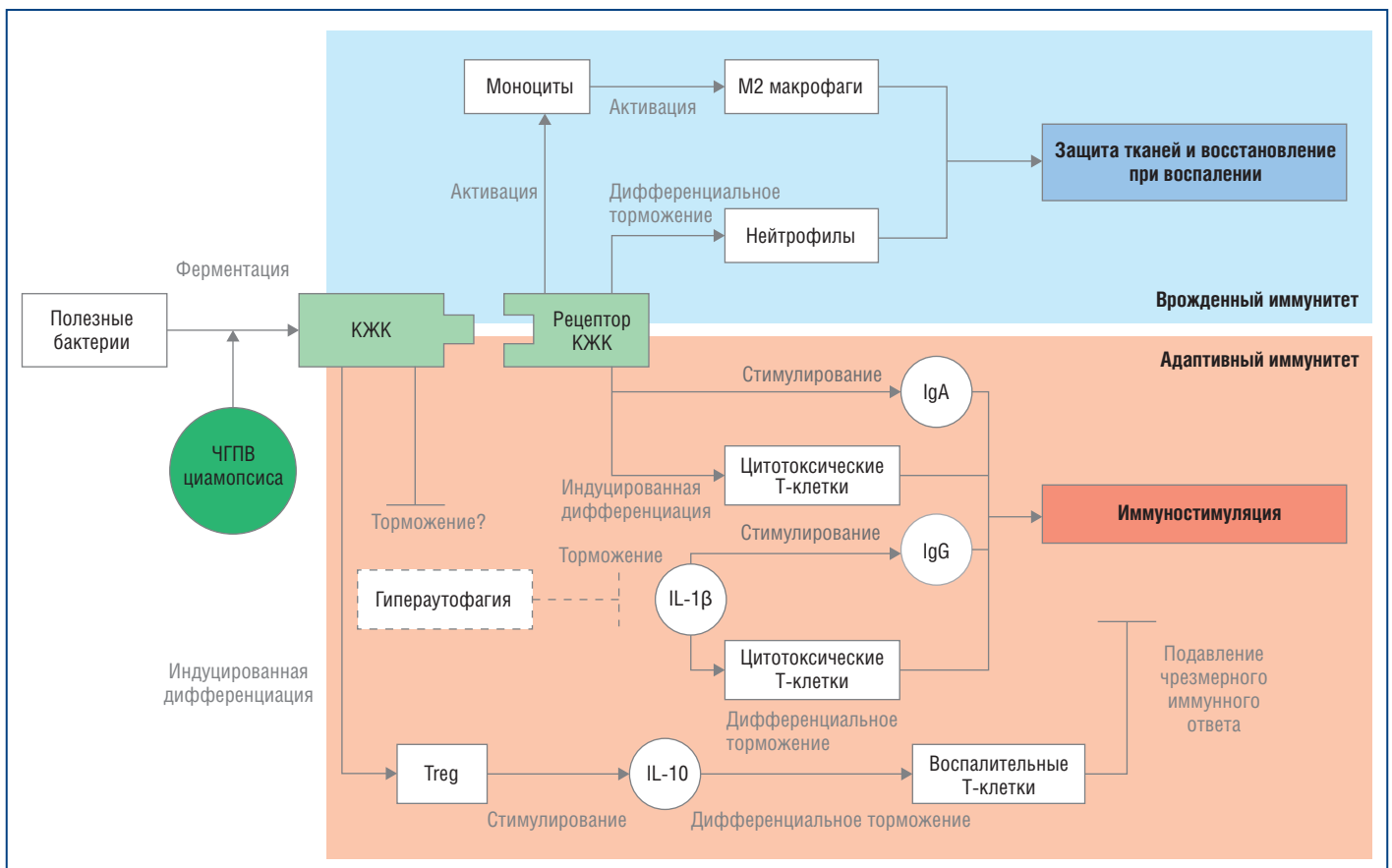
Новейшие исследования японских ученых доказывают эффективность ЧГПВ циамопсиса для профилактики риска возникновения гриппа. Так, ретроспективный анализ с участием 996 пациентов со средним возрастом 80 лет (высокая группа риска), проведенный С. Takahashi в период

с апреля 2017 г. по март 2019 г., показал, что в группе ПВ (5 г/сут) никто не заболел гриппом, в то время как в группе сравнения (без ПВ) заболеваемость составила 10,4% [48].

В другом ретроспективном анализе 96 пациентов в период с декабря 2018 г. по март 2019 г. доказано, что распространенность гриппа была значительно ниже в группе пациентов, принимавших ЧГПВ циамопсиса четырехкрыльникового как через зонд, так и пероральным способом, чем в группе сравнения без приема ПВ. Среди пациентов, получавших питание через зонд, частота заболеваемости гриппом была в 2 раза ниже, выздоровление проходило достоверно быстрее и без осложнений. В группе пациентов, получавших пероральное питание и ЧГПВ циамопсиса, гриппом и ОРВИ не заболел никто (рис. 2) [49].

Австралийскими учеными в 2018 г. было проведено исследование на мышах. Опубликованные данные этого исследования показывают, что применение ПВ может защитить от тяжелой инфекции гриппа, уменьшая повреждение тканей и повышая адаптивный противовирусный иммунитет. Авторами подчеркивается двойная роль КЖК: путем понижения чрезмерных реакций врожденного иммунитета, повышения тканезащитных механизмов и стимулирования специфической приспособительной невосприимчивости может создаваться иммунный баланс, который в конечном счете защищает от заболевания [50].

Следовательно, применение ЧГПВ циамопсиса благодаря повышению количества и метаболической активности кишечной микробиоты способствует стимуляции врожденного и адаптивного иммунитета, защите и восстановлению тканей при воспалении, а также подавлению чрезмерного иммунного ответа (рис. 3) [48, 49].



**Рис. 3.** Механизм повышения иммунитета с помощью ЧГПВ циамопсиса четырехкрыльникового

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития науки не вызывает сомнений теснейшая взаимосвязь между микробиотой различных эпителиев человеческого организма и функционированием отдельных органов и систем, а также всего организма в целом. Дисбиоз кишечника влияет на тяжесть течения и частоту рецидивов многих заболеваний ЖКТ, включая СРК, язвенный колит, участвует в патогенезе новообразований толстой кишки. Широко обсуждается роль нарушений микробиоты в развитии метаболических заболеваний, ряда аутоиммунных нарушений, аутизма. Представленный объем достоверных клинических данных свидетельствует о том, что применение пребиотиков, в частности ПВ, для коррекции нарушений кишечной микробиоты является перспективным направлением лечения и профилактики различных заболеваний. В свою очередь, ЧГПВ циамопсиса (Оптифайбер) благодаря таким эффектам, как регуляция работы кишечника, снижение выраженности абдоминальной боли, уменьшение газообразования, вздутия живота, повышение количества и метаболической активности резидентной микрофлоры кишечника способствует восстановлению и поддержанию кишечного эубиоза, нормализации консистенции и частоты стула, купированию симптомов СРК, повышает устойчивость иммунитета к различным инфекциям, в частности гриппу. Последнее имеет крайне важное значение в связи с неутраченной пандемией новой коронавирусной инфекции. Данное средство не имеет существенных побочных эффектов и может применяться с целью дополнения рациона необходимым количеством ПВ длительно.

## Благодарность

Автор и редакция благодарят компанию ООО «Атриум Инновейшенс РУС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

## Литература

1. Попова Е.Н., Гордеев И.Г. Современные представления о микробиоте человека. М., 2019. [Popova E.N., Gordeev I.G. Modern ideas about human microbiota. M., 2019 (in Russ.).]
2. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut. 2018;67:1716–1725.
3. Шендеров Б.А. «Омик»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2012;3:70–78. [Shenderov B.A. «Omik»-technology and its importance in modern preventive and regenerative medicine. Journal of regenerative medicine. 2012;3:70–78 (in Russ.).]
4. Schlaeppli K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. Mol Plant Microbe Interact. 2015; 28 (3):212–217.
5. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабитики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015;13:94–99. [Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the treatment of microecological bowel disorders. Medical Council. 2015;13:94–99 (in Russ.).]
6. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабитики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243. [Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics, psychobiotics, and metabiotics: problems and prospects. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2020;2(3):233–243 (in Russ.).]
7. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2020;46(5):396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: that moment when the function is more important than taxonomy. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):396–425 (in Russ.).]
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015;40:12–34. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Phylometabolic core of intestinal microbiota. Almanac of Clinical Medicine. 2015;40:12–34 (in Russ.).]
9. Huse S.M., Ye Y., Zhou Y., Fodor A.A. A Core Human Microbiome as Viewed through 16S rRNA Sequence Clusters. Plos One. 2012;7(6): e34242.
10. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174–180.
11. Rey F.E., Faith J.J., Bain J. et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. J Biol Chem. 2010;285(29):22082–22090.
12. Vital M., Howe A.C., Tiedje J.M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data. MBio. 2014;5(2): e00889.
13. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта. (Электронный ресурс). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927> (дата обращения: 15.10.2020). [Ardatskaya M.D. Gut microbiocenosis and its role in the development and maintenance of diseases of the gastrointestinal tract. (Electronic resource). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11927> (access date: 15.10.2020 (in Russ.)).]
14. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(1):78–91.
15. Чиркин В.И., Ардатская М.Д., Лазарев И.А. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012;1:34–42. [Chirkin V.I., Lazarev I.A., Ardatskaya M.D. Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome. Clinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2012;1:34–42 (in Russ.).]
16. Захаренко С.М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактики применения пробиотиков. Медицинский совет. 2017;15:61–67. Zakharenko S.M. Role of microbiota in human life and the prospects for the preventive use of probiotics. Medical council. 2017;15:61–67 (in Russ.).]
17. Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Здоровая колонизация кишечника у ребенка — крепкий иммунитет. Медицинский совет. 2018;17:199–205. [Pakhomovskaya N.L., Venediktova M.M. Healthy intestinal colonization in children: strong immunity. Medical council. 2018;17:199–205 (in Russ.).]
18. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016;165:1332–1345.
19. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. [Ardatskaya M.D. Clinical significance of short-chain fatty acids in gastrointestinal tract pathology: thesis. M., 2003 (in Russ.).]
20. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013;1–2:21–50. [Shenderov B.A. Short-chain fatty acids: targets and effects. Modern medical science. 2013;1–2:21–50 (in Russ.).]
21. Fuller R., Perdigon G. Gut flora, nutrition, Immunity and health. Oxford, UK: Blackwell publishing; 2003.
22. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;124(12):6–29. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015;124(12):6–29 (in Russ.).]
23. Ianiro G., Bibbo S., Gasbarrini A., Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. Curr Drug Targets. 2014;15(8):762–770.
24. Thomas L.V., Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. Br J Nutr. 2012;107(Suppl 1):1–13.
25. Логинов В.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка (клиническое значение, диагностика и лечение): дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Loginov V.A. Syndrome of intestinal bacterial overgrowth in patients with reduced acid-producing function of the stomach (clinical significance, diagnostics, treatment): thesis. M., 2015 (in Russ.).]
26. Гарушьян Г.В. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени и их коррекция: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. [Garushyan G.V. Role of gut microbiota disorders in development of non-alcoholic fatty liver disease and their correction: thesis. M., 2019 (in Russ.).]
27. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity (Silver Spring). 2010;18(1):190–195.
28. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;3(3):83–92. [Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotics — novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;151(3):83–92 (in Russ.).]
29. Kelishadi R., Farajian S., Mirolohi M. Probiotics as a Novel Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; A Systematic Review on the Current Evidences. Hepat Mon. 2013;13(4): e7233.
30. Hemalatha R., Ouwehand A.C., Saarinen M.T. et al. Effect of probiotic supplementation on total lactobacilli, bifidobacteria and short chain fatty acids in 2–5-year-old children. Microb Ecol Health Dis. 2017;28(1):1298–1340.
31. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине. Consilium medicum. 2017;2:37–42. [Ushkalova E.A., Zyrianov S.K. Place of drugs that affect the intestinal microbiota in modern medicine. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017;2:37–42 (in Russ.).]
32. Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на иммунную систему. Эффективная фармакотерапия. 2014;34:38. [Khavkin A.I. Effect of prebiotics on the immune system. Effective pharmacotherapy. 2014;34:38 (in Russ.).]
33. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабитики: проблемы и перспективы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020;2(3):233–243. [Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics, Psychobiotics, and Metabiotics: Problems and Prospects. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2020;2(3):233–243 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе

Профессор В.Б. Василюк<sup>1,2</sup>, М.В. Фарапонова<sup>1</sup>, Г.И. Сыраева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** одним из частых проявлений ревматоидного артрита (РА) является болевой синдром, который значительно ухудшает качество жизни пациентов. Стандарт оказания медицинской помощи при РА предполагает назначение пероральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

**Цель исследования:** сравнительная оценка анальгезирующего эффекта препаратов АМБЕНИУМ® парентерал (содержит фенилбутазон + [лидокаин] (исследуемый препарат, ИП)), и диклофенак натрия (препарат сравнения, ПС) у пациентов с острой болью в нижней части спины.

**Материал и методы:** в открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности ИП и ПС в купировании острой боли в нижней части спины было включено 164 пациента в возрасте от 18 до 72 лет с интенсивностью болевого синдрома более 80 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

**Результаты исследования:** терапия с применением ИП не менее эффективна, чем терапия ПС, при купировании острой боли в нижней части спины. В группе пациентов, принимавших ИП, показатель интенсивности боли по ВАШ через 2 ч после введения препарата был статистически значимо ниже ( $p=0,003$ ), чем в группе ПС, при этом анальгезирующий эффект при введении ИП наступал статистически значимо раньше ( $p=0,013$ ). При оценке динамики боли с использованием опросника МакГилла также показана эффективность ИП, начиная с 4-го ч после введения, что свидетельствует о не меньшей эффективности ИП в сравнении с ПС по показателю динамики боли ( $p<0,05$ ).

**Заключение:** по результатам проведенного исследования установлена достаточная эффективность препарата АМБЕНИУМ® парентерал у пациентов с острой болью в нижней части спины. Профиль, а также соотношение риск/польза указанного препарата характеризуются как благоприятные в сравнении с другими пероральными НПВП, в частности с диклофенаком натрия.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, болевой синдром, боль в нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, парентеральный, АМБЕНИУМ® парентерал.

**Для цитирования:** Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Сыраева Г.И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. РМЖ. 2020;12:30–34.

## ABSTRACT

Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage

V.B. Vasilyuk<sup>1,2</sup>, M.V. Farapontova<sup>1</sup>, G.I. Syraeva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research Center EcoSafety LLC, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>3</sup>Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

**Background:** one of the most common manifestations of rheumatoid arthritis (RA) is pain syndrome, which significantly worsens the life quality of patients. The standard of medical care for RA involves the oral administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

**Aim:** comparative evaluation of analgesic effect AMBENIUM® parenteral (study drug, SD) and diclofenac sodium (reference drug, RD) in patients with acute low back pain.

**Patients and Methods:** an open-label comparative randomized study on the efficacy and safety of AMBENIUM® parenteral versus diclofenac sodium in relieving acute low back pain included 164 patients aged 18 to 72 years with pain intensity of more than 80 points on the visual analog scale (VAS).

**Results:** therapy with AMBENIUM® parenteral SD was no less effective than therapy with diclofenac sodium for relieving acute low back pain. In the group of patients who received the SD, the pain intensity index on the VAS scale 2 hours after drug administration was statistically significantly low ( $p=0.003$ ) than in the group receiving RD, while the analgesic effect during SD administration occurred statistically significantly earlier ( $p=0.013$ ). When evaluating the pain dynamics using the McGill Pain Questionnaire, the efficacy of AMBENIUM® parenteral has been shown starting from the 4th hour after administration, which indicated that SD was no less effective than RD in terms of pain dynamics ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** based on the study results, AMBENIUM® parenteral was found to be sufficiently effective in patients with acute low back pain. The SD profile, as well as its risk-benefit ratio, were characterized as «favorable» versus other oral NSAIDs, in particular, with diclofenac sodium.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, pain syndrome, low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, parenteral, AMINIUM® parenteral.

**For citation:** Vasilyuk V.B., Farapontova M.V., Syraeva G.I. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. RMJ. 2020;12:30–34.



## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее частым воспалительным заболеваниям суставов, приводящим к стойкой инвалидизации и ранней смерти больных [1]. РА является одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [2]. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5% до 2% [2]. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тыс. пациентов с РА, а по данным российского эпидемиологического исследования, РА страдает около 0,61% от общей популяции [3].

Одним из частых проявлений РА является болевой синдром, который значительно ухудшает качество жизни таких пациентов [4, 5].

Международная ассоциация по изучению боли приводит следующее распределение 530 болевых синдромов по их локализации вне зависимости от этиологии: генерализованные болевые синдромы — 36, боли в области шеи и головы — 66, боли в руках — 35, боли в области грудного и шейного отделов позвоночника — 154, боли в поясничной, сакральной и копчиковой области — 136, боли в туловище — 85, боли в ногах — 18 [6]. Наиболее частой локализацией болевого синдрома является спина [7].

В патогенезе формирования болевого синдрома ключевую роль играют биогенные амины (гистамин, серотонин), активные полипептиды (галанин, вазоактивный интестинальный полипептид, нейропептид Y) и белки (кинины, калликреины, активация системы комплемента, лейкоцитарные факторы и пр.), а также продукты каскада арахидоновой кислоты [8].

В связи с вышесказанным в клинические рекомендации по лечению РА входит обширный перечень лекарственных препаратов, оказывающих влияние на ключевые звенья патогенеза болевого синдрома: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты [9].

Несмотря на широкий арсенал медикаментозных средств, призванных облегчить хроническую боль у пациентов с РА, многие из них продолжают испытывать интенсивные суставные боли [10]. Данные литературных обзоров наглядно демонстрируют, что снижение двигательной активности и формирование ограничительного поведения являются предикторами прогрессирования суставного синдрома при РА и возрастания степени психической дезадаптации пациентов вне зависимости от тяжести заболевания [11].

Хотя в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и клинической практике НПВП чаще назначаются перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию парентеральных форм НПВП. Теоретическим обоснованием применения парентеральных форм НПВП является более высокая биодоступность по сравнению с пероральными формами. Это особенно важно при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз НПВП [12].

В рамках регистрации препарата АМБЕНИУМ® парентерал, содержащего фенилбутазон + [лидокаин], было проведено клиническое исследование «Открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата АМБЕНИУМ® парентерал, раствор для внутримышечного

введения, в сравнении с препаратом диклофенак натрия, раствор для внутримышечного введения 75 мг, в купировании острой боли в нижней части спины» (разрешение на проведение исследования: № 256 от 14.04.2016).

**Целью** данного исследования являлась сравнительная оценка анальгезирующего эффекта препаратов АМБЕНИУМ® парентерал (исследуемый препарат, ИП) и диклофенак натрия (препарат сравнения, ПС) у пациентов с острой болью в нижней части спины.

К первичным **задачам** исследования относилась сравнительная оценка анальгезирующего эффекта препаратов у пациентов с острой болью в нижней части спины и оценка безопасности терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование являлось открытым сравнительным рандомизированным исследованием в параллельных группах. Для участия в нем до начала любых процедур, предусмотренных протоколом, было получено письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 119 от 16.02.2016), а также комитетом по вопросам этики при ООО «НИЦ Эко-безопасность» (протокол заседания комитета по вопросам этики № 5 от 09.06.2016).

В исследование было включено 164 пациента мужского и женского пола в возрасте от 18 до 72 лет с диагнозом острой боли в нижней части спины (код по МКБ-10 М54.5 Боль внизу спины) с интенсивностью болевого синдрома не менее 80 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Из результатов сравнительной оценки демографических и антропометрических характеристик пациентов видно, что статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

162 пациента завершили участие в исследовании по его графику, 2 пациента — досрочно по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании. Использовалась открытая сравнительная рандомизированная схема исследования в параллельных группах, при которой каждый пациент включался в одну из исследуемых групп в зависимости от назначенного ему препарата.

Порядок обследования пациента с болью в спине на скрининге предполагал: анализ данных анамнеза и жалоб пациента; физикальный осмотр пациента и измерение показателей основных жизненных функций; неврологический осмотр; регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях; интерпретацию результатов дополнительных инструментальных исследований (рентгенография, и/или компьютерная томография, и/или магнитно-резонансная томография позвоночника; лабораторные анализы (общие анализы мочи и крови, биохимическое исследование крови).

Качественные характеристики болевого синдрома оценивались при помощи опросника боли МакГилла, позволяющего определить сенсорные, аффективно-эмоциональные и количественные составляющие болевого состояния пациента [13]. Вычислялись два основных показателя: разница интенсивности боли (РИБ) (сумма порядковых номеров, сверху вниз выбранных слов в классах или их среднеарифметическая величина) и число выбранных дескрипторов (ЧВД) — сумма выбранных слов.

Выраженность боли оценивалась в покое путем анкетирования пациентов по 100-балльной ВАШ, в соответствии с которой отсутствие боли принималось за 0, максимально выраженный болевой синдром — за 100.

Определение времени наступления анальгезирующего эффекта оценивалось через 20 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения исследуемых препаратов на основании субъективного отчета пациента о полном исчезновении боли или уменьшении боли на 75% и более по ВАШ.

Также оценивалась общая эффективность терапии пациентом по истечении 24 ч после введения препаратов по 4-балльной шкале: очень хорошо, хорошо, плохо, очень плохо; динамика боли по опроснику МакГилла.

Исследуемый препарат АМБЕНИУМ® парентерал (МНН: фенилбутазон + [лидокаин]), раствор для внутримышечного введения, зарегистрирован на территории РФ с 15.01.2020 (ЛП-006040). 1 ампула содержит 400 мг фенилбутозона натрия и 4 мг лидокаина гидрохлорида моногидрата. Препарат вводился внутримышечно однократно медленно в ягодичную мышцу. Фенилбутазон является неспецифическим ингибитором циклооксигеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и обладает противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Кроме того, фенилбутазон обладает урикозурическим действием, а также незначительно выраженным легким анаболическим и спазмолитическим эффектами [14]. После внутримышечной инъекции препарата фенилбутазон быстро высвобождается из места инъекции в системный кровоток. Период полувыведения составляет от 50 до 100 ч и может значительно увеличиваться при нарушенной функции печени и почек. Метаболизм фенилбутозона происходит в результате окисления и глюкуронизации в печени. Главным метаболитом является фармакологически активный оксифенбутазон. Прочие метаболиты обладают меньшей противовоспалительной активностью. Связывание с белками плазмы крови составляет 99%, что существенно при возможных лекарственных взаимодействиях фенилбутозона. Элиминация неизмененного активного вещества, а также его метаболитов происходит как через почки (около 70%), так и с желчью через кишечник (около 30%) [14].

В состав ИП также входит лидокаина гидрохлорида моногидрат, профиль эффективности и безопасности которого достаточно изучен.

Препарат сравнения диклофенак натрия (1 ампула — 75 мг диклофенака натрия) вводился внутримышечно однократно медленно в ягодичную мышцу в дозе 75 мг. Лечение пациентов проводилось в соответствии с практическими рекомендациями по ведению боли в спине [15], согласно которым считается необходимым назначение НПВП в совокупности с миорелаксантами для купирования боли в спине.

Пациентам в обязательном порядке был запрещен прием любых обезболивающих препаратов в пролонгированной форме в течение 24 ч, предшествующих введению ИП/ПС; в любой другой лекарственной форме — в течение 12 ч.

*Математико-статистический анализ результатов* осуществлялся с использованием пакетов Microsoft Excel (2010) с надстройкой AtteStat и Statistica 10.0 (США). Полученные данные подвергались статистической обработке на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка W. Если W статистика признавалась значимой, то гипотеза о нор-

мальном распределении значений переменной отвергалась. В соответствии с полученными результатами анализа типа распределения осуществлялось представление данных описательной статистики — меры центральной тенденции, показатели разброса, частота, доверительные интервалы (ДИ). Для оценки различий количественных данных, не подчинявшихся нормальному закону распределения, и переменных, измеренных в ранговой шкале, между группами (ИП ↔ ПС) использовался U-тест Манна — Уитни. Для сравнения количественных данных, подчинявшихся закону нормального распределения, рассчитывался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При сравнении качественных показателей (долей) и оценки достоверности обнаруженных различий в частоте их появления использовался точный критерий Фишера. Величина ошибки для подтверждения нулевой гипотезы не должна была превышать 0,05 (при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза отклонялась, при  $p > 0,05$  — принималась).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ

В ходе исследования была установлена хорошая общая и локальная переносимость препарата АМБЕНИУМ® парентерал. Суммарно у пациентов из обеих групп было зарегистрировано 14 нежелательных явлений (НЯ) легкой степени тяжести, связь с препаратом для всех НЯ была оценена как «маловероятная». В группе ИП было зарегистрировано 9 (64,3%) НЯ, в группе ПС отмечено 5 (35,7%) НЯ.

НЯ в группе ИП были связаны преимущественно с отклонениями при физикальном осмотре. В 8 из 9 случаев была отмечена брадикардия неуточненная (R00.1) и только в 1 случае НЯ было связано с путем введения препарата — гиперемия (R23.2) в месте инъекции препарата. В группе ПС НЯ также были связаны в большинстве случаев с отклонениями при физикальном осмотре — в 4 из 5 случаев была отмечена брадикардия неуточненная (R00.1) и лишь в 1 случае была зарегистрирована головная боль (R51).

При оценке исхода НЯ установлено, что количество НЯ с исходом «выздоровление/разрешение» составило 14%, с исходом «нет сведений» — 86%. Все действия, предпринятые при возникновении НЯ, отнесены к категории «отсутствие действий».

Сравнение относительной частоты (доли) НЯ после введения препаратов показало отсутствие значимых различий ( $p = 0,402$ ) между исследуемыми группами.

Также в ходе исследования не было выявлено достоверных различий гематологических, биохимических, ЭКГ-показателей и показателей мочевыделительной системы у пациентов исследуемых групп.

### ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛИ ПО ВАШ

С целью оценки первичной конечной точки эффективности на первом этапе для каждого пациента исследуемых групп были рассчитаны значения РИБ по ВАШ в каждой точке через 20 мин (0,33 ч), 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения препаратов по формуле:

$$\text{РИБ}_t = \text{ИБ}_0 - \text{ИБ}_t,$$

где  $\text{ИБ}_0$  — интенсивность боли перед введением препарата (точка -00:05);  $\text{ИБ}_t$  — интенсивность боли в каждой точке после введения препарата.

Затем для каждого пациента рассчитали взвешенную во времени сумму баллов разницы интенсивности боли по ВАШ (СРИБВ), характеризующую индивидуальную эффективность терапии за 24 ч лечения, по формуле:

$$\text{СРИБВ} = \sum (\text{РИБ}_i \times \text{Р}_i),$$

где  $\text{Р}_i$  — временная разница, ч (время, прошедшее с момента предыдущего наблюдения).

На завершающем этапе для каждой группы на основе индивидуальных показателей СРИБВ рассчитывали средние изменения интенсивности боли по ВАШ, соответственно  $\mu_{\text{ИП}} = 1694,407$  и  $\mu_{\text{ПС}} = 1373,299$ , величину их клинически значимых различий ( $\Delta = 321,108$ ), а также границы одностороннего 95% ДИ для разности значений. Анализ данных показал, что нижняя граница одностороннего 95% ДИ для разности значений  $\mu_{\text{ИП}}$  и  $\mu_{\text{ПС}}$  составила 196,861 мм, что превышало величину клинически значимых различий — 10 мм. Представленные результаты позволили принять альтернативную гипотезу: терапия с применением препарата АМБЕНИУМ® парентерал не хуже терапии препаратом диклофенак натрия в купировании острой боли в нижней части спины на величину клинически значимых различий — 10 мм ( $\Delta$ ).

Дополнительно проведенный анализ с использованием критерия Стьюдента для независимых групп показал, что среднее изменение интенсивности боли по ВАШ в группе ИП статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышало аналогичный показатель для группы ПС. Аналогичные результаты были получены с использованием непараметрического U-теста Манна — Уитни ( $p < 0,001$ ).

#### Интенсивность боли по ВАШ через 2 ч после введения препаратов

Анализ характеристики вторичной конечной точки эффективности — интенсивность боли по ВАШ через 2 ч после введения препаратов — показал, что медиана интенсивности боли по ВАШ через 2 ч после введения ИП была статистически значимо ниже ( $p = 0,003$ ),  $\text{Me} = 40,0$  (95% ДИ 40,0–50,0), чем после введения ПС,  $\text{Me} = 50,0$  (95% ДИ 50,0–60,0). Полученные данные свидетельствовали о не меньшей эффективности ИП в сравнении с ПС по показателю интенсивность боли через 2 ч после введения препарата.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА

Время наступления аналгезирующего эффекта оценивали при субъективном отчете о полном исчезновении боли или уменьшении боли на 75% и более по ВАШ 0–100. Оценку проводили через 20 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения препаратов. При этом для анализа использовали наиболее раннюю после введения препарата временную точку, удовлетворяющую критериям исчезновения (уменьшения) боли. В качестве показателя эффективности использовали медиану времени наступления аналгезирующего эффекта (ВНАЭ), долю пациентов, удовлетворяющих критериям исчезновения (уменьшения) боли в каждой временной точке, и долю лиц, не достигших аналгезирующего эффекта за изучаемый период, — точку более 24 ч (табл. 1).

Анализ показал, что аналгезирующий эффект после введения препарата АМБЕНИУМ® парентерал наступал статистически значимо ( $p = 0,013$ ) раньше (на 2 ч по медиане (95% ДИ 4,0–4,0)), чем после введения препарата диклофенак натрия (95% ДИ 6,0–6,0).

Также необходимо отметить и большую эффективность ИП в качестве аналгетика. Так, количество пациентов, у которых не наблюдали полного исчезновения боли или уменьшения боли на 75% и более по ВАШ за исследуемый временной промежуток (точка более 24 ч), составило 6 человек (7,32%) против 28 обследуемых лиц (34,15%) в группе ПС. Представленные параметры статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различались более чем в 4,5 раза.

Полученные данные свидетельствовали о не меньшей эффективности ИП в сравнении с ПС по показателю ВНАЭ.

#### ОБЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Пациенты также оценивали общую эффективность терапии через 24 ч после введения ИП/ПС по 4-балльной шкале: очень хорошо (4 балла), хорошо (3 балла), плохо (2 балла), очень плохо (1 балл).

Анализ показал, что большая часть ранжированных значений оценки эффективности терапии в группе ИП находилась на уровне 4 баллов (очень хорошо) (95% ДИ 3–4) и статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличалась от группы ПС, в которой значение медианы балльных оценок находилось на уровне 3 баллов (хорошо) (95% ДИ 2–3).

**Таблица 1.** Оценка динамики наступления аналгезирующего эффекта, %

Время после введения препарата, ч	АМБЕНИУМ® парентерал (n=82)			Диклофенак натрия (n=82)			p
	Доля	Ошибка доли	95% ДИ	Доля	Ошибка доли	95% ДИ	
0,33	1,22	1,21	0,03–6,61	1,22	1,21	0,03–6,61	1,000
1	2,44	1,70	0,30–8,53	1,22	1,21	0,03–6,61	1,000
2	14,63	3,90	7,80–24,17	3,66	2,07	0,76–10,32	0,027*
4	41,46	5,48	31,09–53,46	20,73	4,48	12,57–31,11	0,004*
6	19,51	4,47	11,89–30,44	18,29	4,27	10,62–28,37	0,843
8	3,66	2,12	0,78–10,57	14,63	3,90	7,80–24,17	0,027*
12	2,50	1,75	0,30–8,74	4,88	2,38	1,34–12,02	0,682
24	7,32	2,94	2,80–15,61	1,22	1,21	0,03–6,61	0,0621
более 24	7,32	2,94	2,80–15,61	34,15	5,24	24,03–45,45	<0,001*

Примечание. \* — различия статистически значимы (критерий Фишера,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Динамика и сравнительная оценка рангового индекса боли (РИБ) опросника МакГилла, баллы

Этапы	АМБЕНИУМ® парентерал (n=82)				Диклофенак натрия (n=82)				p
	n	Me	IQR	95% ДИ	n	Me	IQR	95% ДИ	
Скрининг	82	19,5	10,0	17,0–22,0	82	19,0	12,0	15,0–22,0	0,315
До введения	82	20,5	13,0	17,0–22,0	82	20,0	14,0	14,0–22,0	0,278
20 мин	82	19,0	11,0	17,0–22,0	82	17,0	14,0	14,0–22,0	0,487
1 ч	82	17,5	11,0	14,0–21,0	82	17,0	13,0	14,0–21,0	0,930
2 ч	82	13,0	12,0	12,0–16,0	82	16,0	13,0	13,0–19,0	0,373
4 ч	81	10,0	11,5	7,0–12,0	82	12,0	10,0	10,0–15,0	0,040*
6 ч	80	8,0	13,5	5,0–11,0	82	10,0	11,0	9,0–13,0	0,026*
8 ч	80	5,0	11,5	0,0–8,0	82	9,0	15,0	7,0–12,0	0,010*
12 ч	80	0,5	12,5	0,0–7,0	82	9,0	18,0	7,0–13,0	0,004*
24 ч	80	0,0	8,0	0,0–2,0	82	8,5	15,0	7,0–11,0	<0,001*

**Примечание.** \* — различия статистически значимы (p<0,05, U-тест Манна—Уитни), IQR — интерквартильный размах.

**Оценка динамики боли по опроснику МакГилла**

Динамику характера боли (качественных характеристик боли) оценивали с использованием опросника МакГилла. В таблице 2 представлена динамика обобщенных значений (медианы) показателя РИБ после введения ИП и ПС.

Анализ динамики РИБ показал, что исходные значения индекса боли (скрининг и данные до введения препарата) в исследуемых группах были практически идентичны. После введения препаратов, начиная с первой точки обследования, наблюдали общую тенденцию к снижению РИБ, которая была более выражена в группе ИП, при этом медиана данного показателя в точке 24 ч была равна нулю (95% ДИ 0–2,0). В то же время в группе ПС медиана РИБ в точке 24 ч составляла 8,5 балла (95% ДИ 7,0–11,0). Следует отметить, что статистически значимую разницу по уровню показателя РИБ между исследуемыми группами наблюдали с 4 ч после введения и до окончания обследования. Данный факт может указывать на более высокую эффективность ИП в сравнении с ПС.

При оценке динамики обобщенных значений (медианы) показателя ЧВД была отмечена общая тенденция к снижению данного показателя, при этом после введения ИП она была отмечена через 1 ч после введения и через 20 мин после введения ПС. В точке 24 ч в группе пациентов, получавших ИП, медиана показателя ЧВД была равна нулю, а в группе пациентов, которым вводили ПС, — 5,0 баллов. Статистически значимую разницу по уровню показателя ЧВД между исследуемыми группами также наблюдали, начиная с 4-го ч после введения препаратов и до окончания обследования.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По результатам проведенного исследования установлены достаточные эффективность и безопасность препарата АМБЕНИУМ® парентерал в сравнении с диклофенаком натрия у пациентов с острой болью в нижней части спины. При этом анальгетический эффект после внутримышечного введения препарата АМБЕНИУМ® парентерал формировался через 1 ч и длился в течение 24 ч после его введения. При определении тактики обезболивающей медикаментоз-

ной терапии у пациентов с болью в нижней части спины, в т. ч. страдающих РА, лечащему врачу необходимо обращать внимание на характер жалоб пациента и проводить оценку болевого синдрома по ВАШ. При интенсивности болевого синдрома более 80 баллов по ВАШ предпочтение следует отдавать парентеральным формам НПВП.

**Благодарность**

Редакция благодарит компанию «ЭйчБиЭм Фарма с.р.о.» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

**Литература**

1. Csokasi K., Hargitai R., Járαι R. et al. MMPI-2 profiles in groups of systemic autoimmune disease — rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Psychiatr Hung.* 2015;30(4):409–417.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038.
3. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(4):4–13. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes S.H.F. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations in Russia and the United States. *Scientific and practical rheumatology.* 2008;46(4):4–13 (in Russ.).]
4. Mochizuki T., Yano K., Ikari K. et al. Scoliosis-related factors in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Rheumatol. Rep.* 2015;3(11):1–6.
5. Thomsen T., Beyer N., Aadahl M. et al. Sedentary behaviour in patients with rheumatoid arthritis: A qualitative study. *International journal of qualitative studies on health and well-being.* *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2015;12(10):28578.
6. Abstracts of the Second International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG). *EJP.* 2007;1:1–209.
7. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2001. [Wayne A.M. Pain syndromes in neurological practice. М.: MEDpress-inform; 2001 (in Russ.).]
8. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности. *Consilium medicum.* 2001;5:209–215. [Nasonov E.L. Analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in diseases of the musculoskeletal system: a balance of efficacy and safety. *Consilium medicum.* 2001;5:209–215 (in Russ.).]
9. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом России); 2019. [Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health); 2019 (in Russ.).]
10. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в анестезиологии и хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009;3(2):5–14. [Ovchkin A.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in anesthesiology and surgery. *Regional anesthesia and acute pain management.* 2009;3(2):5–14 (in Russ.).]
11. Van Lankveld W., Näring G., van't Pad Bosch P. et al. The negative effect of decreasing the level of activity in coping with pain in rheumatoid arthritis: an increase in psychological distress and disease. *IJBM.* 2002;23(4):377–391.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# АМБЕНИУМ®

парентерал

Реклама

**ТЕРАПИЯ  
при острых  
БОЛЕВЫХ  
состояниях!**



## ПРИМЕНЕНИЕ АМБЕНИУМ:

- лечение болевого синдрома и воспаления опорно-двигательного аппарата
- обострение заболеваний суставов, подагра, болезнь Бехтерева

**Единственный  
зарегистрированный в России  
раствор для внутримышечного  
введения  
фенилбутазон+лидокаин,  
по данным ГРЛС на 08.2020г**

**СОВРЕМЕННЫЙ НЕСТЕРОИДНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ  
ПРЕПАРАТ С ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ  
И ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ.**

Регистрационный номер ЛП-006040, ООО Тривиум-ХХИ  
+7 (495) 788 59 06 info@ambenium.com

Произведено ФПК «Армавирская биологическая фабрика» по заказу Тривиум-ХХИ  
Сайт [www.ambenium.com](http://www.ambenium.com)

**ОТПУСКАЮТ ПО РЕЦЕПТУ!**

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

# Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия

Профессор О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, к.м.н. А.И. Кочетков<sup>1</sup>, к.м.н. М.В. Клепикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированную гипомagneмию вызывает применение широкого спектра лекарственных средств (ЛС), в их числе диуретики, ингибиторы протонной помпы, препараты инсулина, аминогликозиды, противоопухолевые ЛС, препараты, применяющиеся в кардиологической (дигоксин) и пульмонологической практике ( $\beta$ -агонисты, теофиллин, глюкокортикостероиды). Распространенность лекарственно-индуцированной гипомagneмии в целом не известна, среди отдельных классов ЛС она может достигать 90%. Особенностью магния является его небольшая представленность в сыворотке крови (всего 0,3% общего количества в организме человека), наибольшее количество находится во внутриклеточном компартменте. Это зачастую затрудняет раннюю диагностику гипомagneмии и повышает риск развития опасных клинических симптомов дефицита магния. Диагностика этого состояния базируется на выявлении пониженного уровня магния в крови. Также разработаны методики определения внутриклеточного и внутриклеточного содержания магния — в эритроцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, макрофагах, мышечной ткани, волосах, ногтях, зубах. В силу частого сочетания гипомagneмии (в т. ч. лекарственно-индуцированной) с дефицитом калия рациональной тактикой терапии таких больных является одновременное восполнение недостатка данных катионов. Высокую эффективность и безопасность в лечении гипомagneмии доказал комбинированный препарат калия и магния аспарагината, позволяющий проводить сочетанную коррекцию нарушений электролитного состава при дефиците магния, а также являющийся, согласно позиции российских экспертов, препаратом первой линии в этой клинической ситуации.

**Ключевые слова:** гипомagneмия, лекарственно-индуцированная гипомagneмия, гипокалиемия, нежелательные лекарственные реакции, калия и магния аспарагинат.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. РМЖ. 2020;12:36–48.

## ABSTRACT

Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesemia

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, A.I. Kochetkov<sup>1</sup>, M.V. Klepikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow

Drug-induced hypomagnesemia is caused by a wide range of medications, including those widely used in clinical practice (diuretics, proton pump inhibitors, insulin preparations, aminoglycosides, antineoplastic drugs, drugs used in cardiology (digoxin) and pulmonology (beta-agonists, theophylline, glucocorticosteroids). The prevalence of drug-induced hypomagnesemia is not generally known, but can reach 90% among certain classes of medications. A special feature of magnesium is its small percent in the blood serum composition (only 0.3% of the total amount in the human body), while the largest percent is found in the intracellular compartment. This commonly makes it difficult for early diagnosis of hypomagnesemia, which increases the risk of dangerous clinical signs concerning magnesium deficiency occurrence. Diagnosis of this condition is based on the detection of low magnesium levels in the blood. Methods have also been developed for determining the intracellular and interstitial magnesium content in red blood cells, white blood cells, platelets, macrophages, muscle tissue, hair, nails, and teeth. Due to the frequent combination of hypomagnesemia (including drug-induced) with potassium deficiency, the rational treatment tactics for such patients is to simultaneously fill the lack of these cations. High efficiency and safety profile in hypomagnesemia treatment was proved by the use of combined preparation of potassium and magnesium asparaginate, which allows for combined correction of electrolyte disorders in magnesium deficiency, and, according to the viewpoint of Russian experts, it is also the first-line drug in this clinical picture.

**Keywords:** hypomagnesemia, drug-induced hypomagnesemia, hypokalemia, adverse events, potassium and magnesium asparaginate.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Klepikova M.V. Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesemia. RMJ. 2020;12:36–48.

## ВВЕДЕНИЕ

В организме человека магний является четвертым катионом по концентрации во внеклеточном пространстве (после кальция, калия и натрия) и вторым по содержанию (после калия) во внутриклеточной среде [1]. В организме человека 50–60% магния находится в костях, 20–30% —

в мышцах, а оставшаяся часть приходится на прочие мягкие ткани [1]. Внеклеточная жидкость содержит около 3% общего фонда магния в организме, в т. ч. 0,3% приходится на сыворотку крови. При этом высокое содержание магния обнаруживается в эритроцитах, в них его концентрация достигает 2,5 ммоль/л [1].

В организме человека ионы магния принимают участие в важнейших метаболических процессах в клетках: они являются кофакторами для более чем 300 ферментов, функционирование которых необходимо для энергетического гомеостаза, трансмембранного транспорта ионов калия и кальция (что крайне важно для электрической стабильности миокарда) и стабилизации ДНК и РНК [1]. Дефицит магния приводит к снижению биологической активности этих ферментов. При участии ионов магния реализуется мышечная и нейрональная деятельность, осуществляется передача сигнала в тканях, обладающих электрической активностью, происходит синтез белков, регулируется частота сердечных сокращений, уровень артериального давления (АД), сосудистый тонус, контролируется концентрация глюкозы в крови [1]. Кроме того, магний участвует в контроле баланса внутриклеточного калия, поэтому гипомagneмия является одной из причин развития дефицита калия — гипокалиемии [2, 3].

В плазме крови магний находится в виде трех фракций: свободно ионизированной (60–70%), связанной с белками (20–30%) и в виде комплексных солей (5–10%) с серой, фосфором, цитратами и бикарбонатными анионами [1]. Нормы содержания магния в крови варьируют в зависимости от используемых диагностических методик и в среднем составляют 0,65–1,05 ммоль/л [1]. Следует отметить, что концентрация магния в сыворотке крови не отражает его общий баланс в организме, поскольку, как уже указывалось выше, магний крови представляет собой очень небольшую (0,3%) часть общего фонда данного иона в теле человека. Гомеостаз магния в организме обеспечивается следующими процессами: поступлением с пищей (около 360 мг/сут), всасыванием его в кишечнике (40% абсорбируется в тонком кишечнике, 5% — в толстом, 55% — выводится с кишечным содержимым), захватом или высвобождением его костной тканью, перемещением между внутри- и внеклеточным компартментом, выведением почками (около 100 мг/сут) [1]. Источники поступления магния в организм представлены растительной пищей (необработанные зерновые, инжир, орехи, темно-зеленые овощи, бананы, крупы и бобовые), водой и поваренной солью [4]. Рекомендуемое суточное потребление магния с пищей зависит от пола и возраста и в среднем составляет 300–350 мг/сут [1].

Определение термина «гипомagneмия» в доступной литературе различается в зависимости от используемого источника, и на сегодняшний день отсутствует унифицированная трактовка данного явления. Так, одни авторы под гипомagneмией подразумевают состояние, при котором уровень этого катиона опускается ниже 0,65 ммоль/л [1], другие — ниже 0,76 ммоль/л [5], третьи — ниже 0,70 ммоль/л [6]. Предложена также классификация гипомagneмии по степени тяжести. Гипомagneмия рассматривается как умеренно выраженная при уровне магния 0,50–0,65 ммоль/л, как тяжелая при содержании рассматриваемого катиона <0,50 ммоль/л [1]. По данным согласованной позиции российских экспертов, гипомagneмией можно считать состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния ниже 0,85 ммоль/л [3].

В целом распространенность гипомagneмии в общей популяции варьирует в пределах 2,5–15% [6]. В более ранних публикациях встречаемость гипомagneмии в развитых странах оценивалась в диапазоне 15–20% [5]. Имеются данные [5], что около 10–30% человек, относя-

щихся к категории здоровых лиц, имеют сопутствующий дефицит магния, трактуемый в описываемых работах как его уровень <0,80 ммоль/л. В немецком популяционном исследовании [5], объединившем около 16 000 человек, было обнаружено, что гипомagneмия имеется у 14,5% лиц, причем чаще у женщин и амбулаторных пациентов, а наибольшая ее распространенность (30%) наблюдалась среди пожилых женщин. Как критерий гипомagneмии в данной работе использовалось значение концентрации магния <0,76 ммоль/л. По результатам исследований, проведенных в США, гипомagneмия встречается в 47,1% случаев, хотя клинические проявления магниевых дефицита были отмечены у 72% взрослых американцев [7]. Следует отметить, что гипомagneмия не отражает в полной мере дефицит магния в организме, поскольку большая его часть находится в тканях, а не в плазме крови. В связи с этим даже у лиц с нормальным содержанием магния в крови может быть его дефицит на уровне организма [1, 5].

Причины развития гипомagneмии многообразны: пищевой дефицит, ряд заболеваний (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, синдром короткой кишки, алкоголизм, хронические заболевания почек, эндокринопатии и др.), а также прием некоторых лекарственных средств (ЛС) [6]. В последнем случае гипомagneмию называют лекарственно-индуцированной [5, 8]. В настоящее время известно как минимум 50 ЛС, способных индуцировать гипомagneмию [8]. Вместе с тем следует отметить, что данные о взаимосвязи применения тех или иных ЛС со снижением концентрации магния в крови весьма разнородны: в одних случаях они основаны на результатах крупных клинических исследований и отражены в инструкции по применению препарата, в других случаях — базируются на сведениях об отдельных клинических случаях, а в третьих — подразумеваются в силу наличия такого эффекта у иного представителя, входящего, однако, в ту же фармакологическую группу, что и рассматриваемое ЛС. Препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипомagneмии, суммированы в таблице 1 [1, 5, 8–24].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

В целом частота лекарственно-индуцированной гипомagneмии не известна, имеются только данные о ее частоте на фоне приема отдельных ЛС, причем они довольно существенно разнятся как в силу разнородного спектра и различной распространенности применения в клинической практике триггерных ЛС, так и вследствие отсутствия единых критериев диагностики этого состояния и различного дизайна исследований. Так, дефицит магния на фоне терапии цисплатином встречается у 20–100% пациентов, получающих терапию данным препаратом, циклоспорином — у 1,5–100%, гентамицином — у 33–75%, амфотерицином В — у 15–49%, алдеслейкином — у 1–16%, ингибиторами протонной помпы (ИПП) — у 13% [5, 8]. При применении тиазидных диуретиков у пожилых пациентов гипомagneмия встречалась в 48% случаев [5]. Однако, как уже говорилось выше, содержание магния в плазме крови не отражает его содержание в организме в целом, в этой связи особую актуальность представляют результаты другого исследования [26]: на фоне терапии тиазидными диуретиками в течение по меньшей мере 6 мес. у пациентов с ар-

**Таблица 1.** Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипомagneмии [1, 5, 8–24]

Лекарственное средство	Частота встречаемости	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
<b>Петлевые диуретики</b>			
Фуросемид	До 50%	Усиление потерь магния через почки — блокада натрий-калий-хлоридного котранспортера	C
Торасемид	Не известна		
<b>Тиазидные диуретики</b>			
Гидрохлоротиазид, хлортазид*, бендрофлуметиазид*	5–10%	Усиление потерь магния через почки — в силу активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне гиповолемии	B
<b>Тиазидоподобные диуретики</b>			
Индапамид**	Не известна	Не известен	C
Хлорталидон	0,3%	Усиление потерь магния через почки; вторичный гиперальдостеронизм	B
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>			
Омепразол, рабепразол, пантопризол, эзомепразол	13–19%	Нарушение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте за счет подавления экспрессии меластатиновых ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом типов 6 и 7, а также в силу образования нерастворимых солей магния вследствие снижения кислотности среды	B
<b>Противоопухолевые препараты</b>			
Цисплатин, карбоплатин	56–90%	Усиление потерь магния через почки вследствие прямого повреждающего действия на эпителиоциты дистальных канальцев	B
Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб*)	34%	Усиление потерь магния через почки в силу угнетения эффектов эпидермального фактора роста и снижения активности меластатиновых ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом типа 6	A
<b>Аминогликозиды</b>			
Гентамицин, амикацин, канамицин, неомицин, нетилмицин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, фрамицетин	Около 30%	Усиление потерь магния через почки на фоне активации кальций-чувствительного рецептора проксимальных тубул	C
<b><math>\beta_2</math>-агонисты</b>			
Кленбутерол, салметерол, сальбутамол, формотерол, фенотерол, тербуталин*, индакатерол	16%	Усиление потерь магния через почки. Переход магния во внутриклеточную среду. Связывание со свободными жирными кислотами. Метаболический ацидоз	C
<b>Бисфосфонаты</b>			
Памидроновая, алендроновая, ибандроновая, ризедроновая, этидроновая кислоты	8%	Усиление потерь магния через почки	C
<b>Другие ЛС</b>			
Дигоксин	15–56%	Усиление потерь магния через почки посредством подавления активности $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и нарушения работы натрий-калий-хлоридного котранспортера и калиевых каналов наружного медуллярного слоя	C
Пентамидин*	Не известна	Усиление потерь магния через почки, вероятно, вследствие прямого повреждения клеток почек	C
Фоскарнет*	Не известна	Образование малорастворимых комплексов с катионами магния	C
Амфотерицин В	Не известна	Усиление потерь магния через почки вследствие образования пор в мембранах клеток и их гибели	B



Таблица 1 (продолжение)

Лекарственное средство	Частота встречаемости	Патофизиологический механизм	Уровень доказательности
<b>Другие ЛС</b>			
Инсулин	Не известна	Переход магния во внутриклеточную среду за счет повышения экспрессии в цитоплазматической мембране транспортных каналов для магния	B
Терипаратид	36%	Нет данных	B

**Примечание.** \* – ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации на момент принятия статьи к печати. \*\*По данным единственного ретроспективного исследования [12], в других работах [13, 14] показано, что индапамид на выведение почками магния не влияет. Определения уровней доказательности [25]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – доказательства из рандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – доказательства из одного или нескольких опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

териальной гипертонией (АГ) снижение содержания магния в тканях наблюдалось у 80% пациентов, даже несмотря на его нормальную концентрацию в плазме крови. Среди пациентов гериатрического профиля (n=343; средний возраст 79,3±7,5 года), по данным А.С.В. Van Orten-Luiten et al. [27], коэффициент распространенности лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне применения ИПП составил 1,80 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,72), метформина – 2,34 (95% ДИ 1,56–3,50), инсулина – 3,88 (95% ДИ 2,19–6,86), бисфосфонатов – 2,97 (95% ДИ 1,65–5,36), ингаляционных β-агонистов (среди пациентов мужского пола) – 3,62 (95% ДИ 1,73–7,56).

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии включают в себя усиление выведения данного катиона через почки (в т. ч. как следствие нефротоксического эффекта), нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), образование нерастворимых хелатных комплексов магния с ЛС, вследствие чего снижается его биодоступность, перераспределение магния между компартментами организма (прежде всего, переход во внутриклеточную фракцию), снижение экспрессии белков-транспортёров магния, индукцию вторичного гиперальдостеронизма [5, 28]. Механизмы развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне отдельных ЛС будут подробнее рассмотрены ниже.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторами риска развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии являются [5, 8]: возраст пациента (чаще пожилой, но в некоторых случаях, наоборот, детский), его образ жизни (в т. ч. особенности питания), pH внутренней среды организма, генетически детерминированные особенности ионных транспортёров, сопутствующие заболевания, режим дозирования ЛС и межлекарственные взаимодействия, а также прием двух и более ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением лекарственно-индуцированной гипомagneмии.

**Возраст.** В целом лекарственно-индуцированный дефицит магния встречается чаще в пожилом возрасте [8]. Например, возраст ≥65 лет – фактор риска лекарственно-индуцированной гипомagneмии на фоне

применения ИПП [18]. Однако следует отметить, что вклад различных ЛС в развитие дефицита магния в этой возрастной группе изучен недостаточно широко. Вместе с тем есть и отдельные исключения. Так, известно, что аминокликозид-индуцированная гипомagneмия встречается чаще в детском возрасте. Влияние возраста на риск возникновения дефицита магния на фоне приема ЛС связано с возраст-зависимым изменением фармакокинетики препаратов, что отражается на продолжительности их эффекта, характере взаимодействия с конечной мишенью в организме, абсорбции, распределении, метаболизме и выведении [5].

**pH в просвете кишечника.** Всасывание магния в кишечнике происходит посредством 2 механизмов – пассивного ненасыщаемого парацеллюлярного транспорта и активного насыщаемого клеточного транспорта [5]. С помощью парацеллюлярного транспорта всасывается 80–90% общего объема магния, поступающего в организм [5]. Оставшаяся фракция этого катиона, выполняющая преимущественно регуляторные функции в физиологических процессах, всасывается активным образом через меластатиновые ионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом типов 6 и 7 (transient receptor potential channel melastatin member 6, 7 – TRPM6 и TRPM7) [5]. TRPM6 экспрессируются в дистальных отделах тонкого кишечника и толстом кишечнике, а TRPM7 представлены в кишечнике повсеместно. Поскольку уровень pH в ЖКТ представляет собой важный параметр, от которого зависят процессы всасывания нутриентов (в т. ч. магния), ЛС, угнетающие продукцию соляной кислоты в желудке (например, ИПП), могут влиять одновременно как на пассивный, так и на активный механизм всасывания магния [5]. Важно отметить, что pH является одним из главных факторов, определяющих растворимость органических и неорганических солей магния. Так, по мере увеличения pH на протяжении от проксимального к дистальному отделу кишечника растворимость солей данного катиона уменьшается с 85% до 50% [5]. В частности, ИПП омега-3 угнетает пассивное всасывание магния посредством снижения кислотности в просвете кишечника и увеличения здесь pH >6,5 – выше того предела, при котором экспрессия белков парацеллюлярного транспорта клаудина типов 7 и 12 оптимальна [5].

С уровнем pH тесно связано и влияние такого фактора риска развития лекарственно-индуцированной гипо-

магниемии, как пожилой и старческий возраст, поскольку по мере старения повышается распространенность заболеваний желудка, сопровождающихся снижением его секреторного потенциала: атрофического гастрита, гипохлоргидрии, нередко сочетающихся с инфекцией *Helicobacter pylori* [5].

**Особенности рациона питания.** Известно, что изобилии в рационе овощей (прежде всего, капусты, салата, шпината) и использование муки из отбеленных злаков снижает уровень магния примерно на 80–90%, а пристрастие к алкоголю и кофеинсодержащим пищевым субстратам стимулирует выведение магния почками [5]. Употребление прохладительных газированных напитков с высоким содержанием фосфорной кислоты в сочетании с низкобелковой диетой и избытком фитатов и оксалатов (которыми богаты рис и орехи) в пище также способствует дефициту магния, т. к. такие диетические предпочтения обуславливают образование нерастворимых комплексных соединений магния, снижающих биодоступность последнего и препятствующих его всасыванию.

**Сопутствующие заболевания.** Коморбидная патология может усиливать гипомагниемический эффект ЛС: риск развития лекарственно-индуцированной гипомагниемии повышается при наличии у пациента онкологической патологии (сопутствующая мальнутриция и мальабсорбция), синдрома Гительмана (генетически детерминированная тубулопатия), кистозного фиброза (муковисцидоза), сахарного диабета и хронической сердечной недостаточности [8].

**Режим дозирования ЛС.** Доза и длительность приема ряда ЛС могут оказывать влияние на риск возникновения и тяжесть гипомагниемии [8]. Такие закономерности были продемонстрированы, в частности, для диуретиков, амфотерицина В и цисплатина [8]. Считается, что для индукции гипомагниемии цисплатином его минимальная доза должна составлять 300 мг/м<sup>2</sup> [29], хотя следует отметить, что описаны случаи развития недостатка магния и при применении данного препарата в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> [30]. Аминогликозиды чаще вызывают гипомагниемии при длительном курсе терапии или при применении их в высоких дозах [8]. Однако имеются данные, что дефицит магния может возникать и при однократном назначении гентамицина [31]. Повышение риска развития гипомагниемии по мере увеличения дозы препарата наблюдается также при использовании противовирусного препарата фоскарнет натрия (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) [8].

**Межлекарственные взаимодействия.** Назначение одновременно нескольких ЛС, обладающих снижающим концентрацию магния в крови эффектом, может иметь аддитивный эффект в отношении риска развития гипомагниемии [8]. Например, у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, гипомагниемия наиболее часто развивается при одновременном применении 5 следующих препаратов: фоскарнет натрия (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи), амфотерицин В, такролимус, фуросемид и тобрамицин [8]. Встречаемость дефицита магния у данной категории больных также выше при сочетанном использовании циклоспорина и аминогликозидов. Кроме того, предполагается наличие аддитивного эффекта в отношении риска возникновения гипомагниемии при одновременном назначении гентамицина и амфотерицина В [8].

## ЛС, ПРИЕМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ ГИПОМАГНИЕМИИ

### Диуретики

Среди диуретиков чаще всего с развитием лекарственно-индуцированной гипомагниемии ассоциируется прием тиазидных (например, гидрохлоротиазид) и петлевых (например, фуросемид) диуретиков [5].

#### ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Точная распространенность индуцированной петлевыми диуретиками гипомагниемии недостаточно изучена. Имеются данные, что при применении фуросемида частота этого нарушения ионного баланса может достигать 50% [10].

Как известно, до 70% фильтрующегося в почках магния реабсорбируется в восходящем колене петли Генле [1]. Захват ионов магния происходит при участии пассивных механизмов в силу создания электрохимического градиента натрий-калий-хлоридным котранспортером, расположенным в апикальной зоне почечных канальцев. Электрохимический градиент (преимущественно положительный заряд в просвете канальцев по отношению к перитубулярному пространству) формируется посредством двух процессов: а) часть ионов калия транспортируется во внутриклеточное пространство посредством указанного выше переносчика, а затем повторно проникает в просвет канальцев (круг рециркуляции) за счет работы калиевых каналов наружного медуллярного слоя (renal outer medullary potassium channel — ROMK), локализующихся в тубулоцитах на их поверхности, обращенной в просвет канальцев; б) за счет ионов натрия, поступающих в просвет тубул через парацеллюлярные механизмы транспорта [1]. Следует отметить, что работа белков-переносчиков, находящихся на тубулярной поверхности мембраны эпителиоцитов канальцев, зависит от активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы. Пассивный захват ионов магния из первичной мочи происходит при участии парацеллюлярных механизмов транспорта, преимущественно за счет работы белков клаудинов типов 17 и 19, регулирующих селективную проницаемость для катионов плотных контактов в эпителии утолщенной стенки восходящего колена петли Генле и тем самым создающих условия для реабсорбции ионов магния [1].

При применении петлевых диуретиков блокируется работа натрий-калий-хлоридного котранспортера, не происходит формирования электрохимического градиента между полостью просвета канальцев и перитубулярным пространством, в силу чего магний не реабсорбируется, и возникает магниурия [1].

Следует отметить, что даже однократный прием петлевых диуретиков способен интенсифицировать выведение магния из организма [11]. В частности, показано наличие статистически значимой взаимосвязи между усилением экскреции данного иона и однократным приемом фуросемида ( $r=0,69$ ;  $p=0,001$ ) у здоровых добровольцев [32]. Кроме того, при наличии исходного дефицита магния однократное применение диуретиков может привести к падению уровня магния крови ниже критического уровня (0,5 ммоль/л), при котором повышается риск жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь нарушений ритма сердца и острых коронарных событий [11].

Клинически важное значение имеет тот факт, что даже в условиях отсутствия гипомагниемии длительная терапия диуретиками (в т. ч. петлевыми) ведет к формированию нарушения электролитного гомеостаза и развитию дефи-

цита магния и калия в тканях [11]. Это было продемонстрировано, в частности, в исследовании I. Dørgup et al. [33], в которое вошли 25 амбулаторных пациентов с АГ и/или хронической сердечной недостаточностью, получавшие диуретики (14 человек — петлевые, 11 — тиазидные) на протяжении от 2 до 14 лет. Группу контроля составили 25 человек, не получавших никаких ЛС. В результате при проведении биопсии было установлено, что в группе пациентов, находящихся на диуретической терапии, имело место снижение концентрации магния, калия, натрий-калиевых белков-транспортёров в мышечной ткани по сравнению с группой контроля. В дополнение к этому среди больных, принимавших диуретики, 14 человек имели дефицит калия в мышечной ткани, даже несмотря на сопутствующий прием калийсодержащих препаратов (препараты магния никто из пациентов не получал согласно дизайну исследования).

#### Тиазидоподобные диуретики

Среди тиазидоподобных диуретиков заслуживают внимания индапамид и хлорталидон как наиболее часто применяющиеся препараты данной фармакологической группы. Исходя из анализа доступной литературы, можно сделать вывод, что индапамид не оказывает влияния на выведение магния из организма почечным путем. Это было продемонстрировано, в частности, в работе A.J. Reyes et al. [13], где оценивалась экскреция и данного катиона в суточной моче у сопоставимых по клинко-демографическим параметрам здоровых лиц ( $n=7$ ) на фоне применения индапамида в дозе 2,5 мг. В двойном слепом рандомизированном исследовании [14] при применении этого диуретика в той же дозе 2,5 мг у пожилых пациентов с АГ также не обнаружено изменения уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах.

Вместе с тем необходимо привести данные более поздней работы — ретроспективного исследования T.Y. Yong et al. [12], в котором прослеживается потенциальное влияние индапамида на риск развития гипомagneмии. Исходной целью работы являлась оценка демографических характеристик, клинической картины и исходов у пациентов с тяжелой гипонатриемией (уровень натрия крови менее 125 ммоль/л), ассоциированной с терапией индапамидом, среди госпитализированных пациентов в отделение общетерапевтического профиля за период с 2006 по 2009 г. Согласно критериям включения больной перед госпитализацией должен был получать индапамид по меньшей мере на протяжении 3 сут. Авторам удалось обнаружить 11 пациентов, удовлетворяющих таким критериям (средний возраст  $81,7 \pm 5,8$  года; 8 больных получали индапамид замедленного высвобождения в дозе 1,5 мг, 3 — индапамид 2,5 мг в форме фиксированной комбинации с периндоприлом). Особый интерес в рамках настоящего обзора представляет тот факт, что у 8 больных также имела место сопутствующая гипомagneмия (в качестве ее критерия использовался уровень магния в крови  $< 0,7$  ммоль/л). Исследователи подчеркивают, что на момент публикации их работы (2011 г.) в доступной литературе не было описано случаев возникновения гипомagneмии, ассоциированной с индапамидом, более того, имелись данные об отсутствии влияния этого диуретика на экскрецию с мочой рассматриваемого катиона [13]. В связи с этим потенциальное влияние индапамида на концентрацию магния в крови требует дальнейшего изучения.

Нельзя исключить, что в описанном исследовании [12] снижение концентрации магния возникло вследствие не прямого эффекта индапамида, а наличия гипонатриемии или иных факторов риска развития гипомagneмии, имеющих у пациента (включая коморбидную патологию и генетические особенности).

Что касается хлорталидона, то его способность усиливать выведение магния почками хорошо известна [34, 35]. Рассматривая распространенность хлорталидон-ассоциированной гипомagneмии, следует привести данные исследования реальной клинической практики LEGEND [15], в котором анализировались базы данных медицинского страхования и сравнивались эффективность и безопасность хлорталидона и гидрохлортиазида как антигипертензивной терапии первой линии ( $n=730\ 225$ ). Среди прочего в рамках работы было показано, что гипомagneмия на фоне применения хлорталидона возникла у 112 пациентов из 36 760 (0,3%). В другой работе сравнивались эффекты двух режимов антигипертензивной терапии: монотерапии  $\beta$ -блокаторами (метопролол, бетаксолол, атенолол) и их комбинаций с хлорталидоном в дозах 12,5–50 мг. В каждую группу вошло по 30 пациентов, период наблюдения равнялся 1 году. В группе терапии  $\beta$ -блокаторами концентрация магния в конце исследования не изменилась, в то время как в группе комбинированной терапии наблюдалась тенденция к снижению уровня данного катиона.

Механизмы индукции гипомagneмии хлорталидоном включают в себя усиление выведения этого иона почками, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма, что, в свою очередь, повышает экскрецию магния и калия [34].

#### Тиазидные диуретики

Прием тиазидных диуретиков ассоциируется со снижением в крови уровня магния на 5–10% [5]. До 50% пациентов, получающих данные препараты, имеют дефицит внутриклеточной фракции магния, несмотря на его нормальное содержание в крови [5].

Реабсорбция ионов магния поддерживается за счет электрического (заряд в просвете канальцев +15 мВ, во внутриклеточном пространстве — 5 мВ) и химического градиента (концентрация магния в канальцах — 0,2–0,7 ммоль/л, внутри почечных эпителиоцитов — 0,5–1,2 ммоль/л) [1]. Активная реабсорбция магния обеспечивается упоминавшимися выше TRPM6. Также известно, что реабсорбция натрия и калия в дистальных тубулах происходит при участии рецептора хлорида натрия, расположенного на их люминальной поверхности [1]. Транспорт ионов калия из внутриклеточного компартмента в просвет канальцев реализуется не только за счет функционирования ROMK, но и посредством калиевых каналов типа Kv1.1, а поступление калия из почек в кровь происходит при участии калиевых каналов типа Kir4.1 [1].

В экспериментальных работах обнаружено, что первичное назначение гидрохлортиазида сопровождается увеличением реабсорбции магния в дистальных тубулах (за счет TRPM6) и снижением его экскреции до 6 раз [1]. Такая интенсификация реабсорбции магния обеспечивается благодаря изменению электрического потенциала эпителиоцитов трубочек (гиперполяризация с уровня  $-65 \pm 5,0$  мВ до  $-80 \pm 5,0$  мВ), которая в свою очередь связана с подавлением реабсорбции ионов натрия и калия на фоне действия тиазидных диуретиков [1].

С другой стороны, длительное применение тиазидных диуретиков также ведет к гипомагниемии, и здесь задействованы целые каскады тесно взаимодействующих между собой патофизиологических процессов. Увеличение экскреции хлорида натрия (до 7 раз) за счет ингибирования помпы, обеспечивающей в норме его реабсорбцию, приводит к гиповолемии, которая является триггером активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Образующийся альдостерон способствует гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Характер влияния последних двух состояний на уровень магния остается дискуссионным вопросом. Однако общепризнано, что одним из эффектов гипокалиемии служит немедленное уменьшение реабсорбции магния в дистальных тубулах (по неизвестным на сегодняшний день механизмам) [1].

Важно подчеркнуть, что недостаток магния (как вне-, так и внутриклеточный) приводит к усиленному выведению калия почками посредством реципрокной активации ROMK, способствуя гипокалиемии и/или усугубляя ее [2]. Таким образом, с клинической точки зрения в условиях гипокалиемии, прежде всего, крайне важно определить, присутствует ли у пациента сопутствующая гипомагниемия. При наличии последней дефицит магния должен быть обязательно восполнен одновременно с коррекцией дефицита калия, в противном случае может возникнуть рефрактерная к лечению гипокалиемия.

При применении тиазидных диуретиков гипомагниемия развивается чаще у пациентов пожилого возраста (>60 лет), а также у тех больных, которые получают длительную терапию этими ЛС в высоких дозах (гидрохлортиазид  $\geq 25$  мг/сут), в таких случаях может даже повышаться сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность [5]. Дополнительными факторами риска возникновения гипомагниемии на фоне применения тиазидных диуретиков являются инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания (например, АГ и аритмии), дефицит магния в пищевом рационе, вторичный гиперальдостеронизм и нарушение функции почек [5]. Индуцированная тиазидными диуретиками гипомагниемия нередко сочетается с гипокалиемией, гипокальциемией (иногда вместе с гиповитаминозом витамина D), гипофосфатемией, гипонатриемией [5]. С клинической точки зрения важно отметить, что данные состояния в условиях дефицита магния могут оставаться рефрактерными ко всем проводимым лечебным мероприятиям до тех пор, пока не будет купирована гипомагниемия [5].

Интересны результаты исследования [36], в котором у пациентов с АГ, получающих тиазидные диуретики, концентрация магния определялась в мононуклеарных клетках крови. В этой работе было подтверждено, что, несмотря на нормальное содержание этого катиона в крови, внутри клеток может наблюдаться его дефицит, т. е. нормомагниемия не исключает недостатка магния в тканях [36].

Как известно, терапия высокими дозами тиазидных диуретиков может приводить к повышению гликемии [37]. Здесь отчасти может играть роль и индуцированная ими гипомагниемия. В организме помимо всего многообразия своих функций магний также выполняет роль своего рода вторичного мессенджера инсулина благодаря модулированию активности тирозинкиназы рецепторов инсулина путем переноса фосфатного остатка с АТФ на белок [5]. Магний также может влиять на киназу фосфоорилазы b путем высвобождения глюкозо-1-фосфата из гликогена.

В дополнение к этому магний способен оказывать воздействие на активность глюкозного транспортера типа 4, тем самым стимулируя утилизацию глюкозы клетками [5]. Можно предположить, что дефицит внутриклеточного магния, ассоциированный с применением тиазидных диуретиков, может влиять на функционирование тирозинкиназы и рецепторов инсулина, тем самым повышая риск инсулинорезистентности.

При развитии на фоне приема тиазидных диуретиков клинически выраженной гипомагниемии (сопровождающейся тетанией, судорожным синдромом, нарушениями ритма сердца) для ее коррекции требуется внутривенное назначение магнийсодержащих препаратов, а также непрерывное мониторирование сердечной деятельности [38]. При наличии остро выраженной симптоматики и гемодинамической нестабильности в качестве начальной лечебной тактики возможно введение 1–2 г сульфата магния в течение 2–15 мин [38]. У гемодинамически стабильных пациентов с ярко выраженной клинической симптоматикой гипомагниемии возможен прием 1–2 г сульфата магния, растворенного в 50–100 мл 5% декстрозы *per os* на протяжении 5–60 мин с последующим продолжением восполнения дефицита магния парентеральным путем [38].

Следует еще раз обратить внимание на то, что дефицит магния на фоне приема диуретиков в подавляющем большинстве случаев сосуществует с недостатком калия, и эффективная коррекция данных состояний возможна лишь при одновременном введении в организм обоих ионов. В частности, это было подтверждено в исследовании С. V. Odvina et al. [39] с участием здоровых лиц (n=22), которые получали гидрохлортиазид в дозе 50 мг/сут. В качестве профилактики дисэлектролитемии одна часть участников получала комбинированные препараты калия (160 мг/сут) и магния (240 мг/сут), а другая — только калий в виде его хлорида (в эквиваленте 160 мг/сут по калию). Авторы обнаружили, что только сочетанное применение калия и магния предотвращало развитие гипомагниемии и гипокалиемии, что не достигалось при изолированном назначении хлорида калия.

В Российской Федерации для коррекции гипомагниемии (и нередко сосуществующей гипокалиемии) доступен комбинированный препарат калия и магния аспарагинат (Панангин, ООО «Гедеон Рихтер Фарма», Венгрия), доказавший свою эффективность в коррекции вышеупомянутых электролитных нарушений [40–42]. Кроме того, важность его применения при калий-магниевом дисбалансе отражена в резолюции Экспертного совета «Практические аспекты диагностики и коррекции  $K^+$ - и  $Mg^{2+}$ -дефицитных состояний» [3]. Препарат принимается внутрь, после еды, обычная суточная доза составляет 1–2 таблетки 3 р/сут.

### Ингибиторы протонной помпы

Развитию лекарственно-индуцированной гипомагниемии может способствовать длительный прием ИПП [5]. В систематический обзор [18], посвященный взаимосвязи использования ИПП с риском развития гипомагниемии, авторы включили 46 клинических случаев (объединивших 64 пациента) и 14 кросс-секционных исследований. Среди 64 пациентов, у которых возникла гипомагниемия, 52 человека применяли омепразол, эзомепразол и S-изомер омепразола, 6 — пантопризол, 3 — лансопризол, 2 — рабепразол, 1 — омепразол и лансопризол. Гипомагниемия разрешалась после отмены причинного ИПП, однако она вновь возника-

ла после возобновления терапии другим представителем этой же группы ЛС в 13 случаях. Среди таких пациентов исходный ИПП заменялся на омепразол или эзомепразол у 4 человек, на лансопразол — у 3, на пантопразол — у 3, вначале на эзомепразол и в дальнейшем на пантопразол — еще у 2 пациентов, на пантопразол вначале и в дальнейшем на лансопразол — также еще у 2 больных. В отличие от этого гипомагниемия не рецидивировала после замены ИПП на блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин ( $n=29$ ), фамотидин ( $n=2$ ), циметидин ( $n=1$ )) в 32 случаях. Среди 14 кросс-секционных исследований взаимосвязь гипомагниемии с приемом ИПП однозначно была выявлена в 10. Интересно отметить, что в одной из работ [43] обнаружена взаимосвязь между применением ИПП и снижением экскреции магния почками, которая, вероятно, отражает угнетение всасывания этого катиона в ЖКТ. В описываемый систематический обзор были включены также данные FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за качеством продуктов питания и ЛС США) о случаях развития ИПП-индуцированной гипомагниемии. По сведениям FDA, гипомагниемия имела место в 1% всех нежелательных лекарственных реакций, вызванных ИПП, причем наибольший риск развития дефицита магния имели больные в возрасте  $\geq 65$  лет ( $p < 0,001$ ). Две трети случаев гипомагниемии были связаны с омепразолом и эзомепразолом, однако следует иметь в виду, что они в то же время являются наиболее часто назначаемыми ИПП [43].

В 2019 г. T. Srinutta et al. [17] выполнили метаанализ, целью которого явилось изучение взаимосвязи между применением ИПП и развитием гипомагниемии. В него вошло 16 наблюдательных исследований (13 одномоментных кросс-секционных работ, 2 исследования случай — контроль и 1 когортное исследование), объединивших 131 507 пациентов (43,6% принимали ИПП). Было установлено, что среди тех больных, кто использовал ИПП, гипомагниемия развивалась чаще (в 19,4% случаев) по сравнению с лицами, не принимавшими данные ЛС (13,5% случаев). Использование ИПП статистически значимо ассоциировалось с возникновением гипомагниемии (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,83; 95% ДИ 1,26–2,67;  $p=0,002$ ). Кроме того, более высокие дозы ИПП несли больший риск возникновения дефицита магния по сравнению с применением данных ЛС в более низких дозах (скорректированное ОШ 2,13; 95% ДИ 1,26–3,59;  $p=0,005$ ).

Как было указано выше, активное всасывание магния в ЖКТ обеспечивается за счет работы TRPM6 и TRPM7 [1]. Активность этих каналов возрастает при дефиците в пищевом рационе магния, а также зависит от pH. Чем выше pH (снижение кислотности среды), тем ниже экспрессия TRPM6 и TRPM7 и хуже всасывание магния. При длительном применении ИПП происходит повышение pH, подавляется активность рассматриваемых ионных каналов и угнетается абсорбция магния. Кроме того, следует еще раз напомнить, что растворимость солей магния и, следовательно, его биодоступность существенно выше в кислой среде. Зашелачивание последней на фоне применения ИПП создает условия для образования нерастворимых комплексов магния, делая невозможным его всасывание (и активное, и пассивное), это, в свою очередь, является дополнительным механизмом возникновения гипомагниемии при использовании ИПП.

Следует отметить, что относительно взаимосвязи между применением ИПП и риском развития гипомагниемий

FDA опубликовало специальное постановление [16]. В нем указано, что гипомагниемия у взрослых пациентов может развиваться на фоне использования ИПП в течение как минимум 3 мес., но в большинстве случаев она отмечается после терапии данными препаратами на протяжении 1 года и более. Приблизительно у 25% пациентов развившаяся гипомагниемия диктует необходимость отмены ИПП и назначения магнийсодержащих препаратов. В ряде случаев после прекращения приема ИПП наблюдается разрешение гипомагниемии, в то время как возобновление их использования вновь сопровождается формированием дефицита магния в организме. Среднее время для восстановления нормального содержания магния в организме после отмены ИПП составляет 1 нед. После повторного начала приема ИПП период, в течение которого вновь развивается гипомагниемия, намного короче и равняется в среднем 2 нед. Вместе с тем, как правило, после купирования гипомагниемии и отмены ИПП пациенты лечение этими ЛС не возобновляют.

### ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Частота развития ассоциированной с препаратами инсулина гипомагниемии остается неизвестной. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что инсулин обладает способностью вести к снижению концентрации магния в крови [22, 23]. Как известно, инсулин может блокировать  $Na^+/Mg^{2+}$  обменник, представляющий собой белок 1 семейства 41 растворимого переносчика (solute carrier family 41 member 1, SLC41A1), а также ускоряет ранний эффлюкс ионов магния из митохондрий и прочих органелл в цитоплазму клетки [5]. То есть гиперинсулинемия ведет к интенсивному выходу магния из органелл, а недостаток магния в свою очередь потенцирует инсулинорезистентность [5, 8]. Наибольшее значение инсулина как фактора, снижающего уровень магния в крови, прослеживается у пациентов с сахарным диабетом, поскольку в такой ситуации формируется порочный круг: характерная для таких больных гиперинсулинемия способствует гипомагниемии, а она, в свою очередь, ведет к еще более выраженной инсулинорезистентности, поскольку, как было указано выше, катионы магния выполняют роль своего рода вторичных мессенджеров инсулина, модулируя активность тирозинкиназы  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина, влияя на киназу фосфоорилазы b путем высвобождения глюкозо-1-фосфата из гликогена, а также регулируя активность глюкозного транспортера типа 4, тем самым стимулируя утилизацию глюкозы клетками [5]. Кроме того, магний принимает непосредственное участие в секреции инсулина [21]. После проникновения в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы через глюкозный транспортер типа 2 глюкоза для реализации своего стимулирующего влияния на секрецию инсулина должна превратиться в глюкозо-6-фосфат посредством присоединения остатка фосфорной кислоты, и эта реакция происходит при участии глюкокиназы [21]. В свою очередь, для перехода в активное состояние глюкокиназе критически важно наличие внутри клетки магний-аденозинтрифосфорного иона ( $MgATP^{2-}$ ) [21]. Таким образом, дефицит магния может приводить к угнетению связывания глюкокиназы с глюкозой и косвенным образом снижать секрецию инсулина.

Следует подчеркнуть, что эффекты инсулина в отношении уровня магния в организме крайне сложны. Это

связано со способностью инсулина также усиливать реабсорбцию магния в почках за счет повышения экспрессии в цитоплазматической мембране каналов TRPM6, через которые происходит обратный захват магния из первичной мочи [21]. В дополнение к этому инсулин усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах посредством стимуляции тиазид-чувствительного натрий-хлоридного котранспортера. Как считается, в такой ситуации в норме обратный захват натрия происходит в сопряжении с реабсорбцией магния. Вместе с тем у пациентов с сахарным диабетом такое сопряжение может нарушаться (поступление во внутреннюю среду магния не происходит) в силу неизвестных на данный момент молекулярных механизмов, что вносит вклад в потенцирование гипомагниемии [21].

Как ни удивительно, но механизмы, благодаря которым инсулин активирует реабсорбцию магния в почках, вероятно, ведут также и к гипомагниемии, ассоциированной с действием данного гормона и препаратов, содержащих его в качестве активного начала. Это можно объяснить тем, что инсулин-индуцированная гипомагниемия в большинстве случаев носит перераспределительный характер, т. е. данный катион переходит из крови во внутриклеточную среду за счет повышения экспрессии тех же самых магниевых каналов в мембране клеток, но уже на организменном уровне [1, 21]. Особенно отчетливо склонность к гипомагниемии наблюдается у пациентов с диабетическим кетоацидозом, возможно, в силу сопутствующего сдвига в pH внутренней среды в такой ситуации [1].

Способность инсулина вызывать переход магния во внутриклеточную среду была продемонстрирована в отдельных исследованиях [22, 23]. Так, в работе G. Paolisso et al. [22] у 10 здоровых добровольцев в ходе перорального глюкозотолерантного теста и зугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение концентрации магния в крови и увеличение его содержания в эритроцитах, которое оценивалось с помощью атомной абсорбционной спектрофотометрии. Сходные данные были получены и в другой работе [23], где помимо всего прочего была также выявлена менее выраженная аккумуляция магния в эритроцитах у пациентов с сахарным диабетом и ожирением в сравнении со здоровыми лицами.

## Противоопухолевые ЛС

У пациентов онкологического профиля гипомагниемия может развиваться в силу широкого спектра причин, одной из значимых является прием противоопухолевых ЛС [20]. Наиболее значимое влияние на снижение уровня магния в крови оказывают препараты платины и моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста [1, 20]. Наиболее типичным механизмом развития гипомагниемии на фоне применения противоопухолевых препаратов является усиление потери магния с мочой [20]. Риск индуцированной противоопухолевыми препаратами гипомагниемии возрастает при наличии сопутствующего сахарного диабета, гиперфункции щитовидной и паращитовидных желез, тяжелой хронической болезни почек, гемодиализа, ряда наследственных заболеваний (синдромы Барттера и Гительмана) [20]. Кроме того, риск дефицита магния повышается при одновременном приеме с противоопухолевыми

препаратами диуретиков, антибиотиков,  $\beta$ -агонистов, фоскарнета (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) и амфотерицина В.

**Цисплатин.** Частота индуцированной цисплатином гипомагниемии варьирует от 56% до 90% [19]. Являясь эффективным противоопухолевым препаратом, цисплатин обладает и нефротоксическими свойствами, манифестирующими в виде острого почечного повреждения, электролитных нарушений (гипомагниемия, гипокалиемия), ацидоза дистальных канальцев, кумуляции в почках, синдрома Фанкони и хронической болезни почек [1, 19, 20]. Некроз эпителиоцитов дистальных канальцев (зон реабсорбции магния в норме) ведет к магниурии и, как следствие, к гипомагниемии [1]. Следует отметить, что на фоне применения цисплатина гипомагниемия нередко сохраняется даже после отмены препарата [20]. Для профилактики развития гипомагниемии, индуцированной цисплатином, и уменьшения риска его нефротоксических эффектов больным показано внутривенное введение магнийсодержащих препаратов [20].

**Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста.** В недавно проведенном метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что распространенность лекарственно-индуцированной гипомагниемии на фоне применения моноклональных антител к рецепторам эпидермального фактора роста достигает 34% [19]. На фоне применения цетуксимаба, относящегося к данной группе ЛС, риск гипомагниемии возрастает в 6 раз [19]. У пациентов с колоректальным раком гипомагниемии способен вызывать панитумумаб, имеющий более длительный период полувыведения и более сильную аффинность к рецепторам эпидермального фактора роста [19]. Гипомагниемия (и сопутствующая гипокалиемия) развиваются при применении цетуксимаба в стартовой дозе 400 мг/м<sup>2</sup> и 250 мг/м<sup>2</sup> каждую неделю (или 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед.), панитумумаба — в дозе 6 мг/кг (или 9 мг/кг в зависимости от типа опухоли) [19]. Необходимо отметить, что в сравнении с цетуксимабом и панитумумабом залутумумаб (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) вызывает гипомагниемии существенно реже [19].

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста вызывают гипомагниемии преимущественно за счет интенсификации выведения этого катиона почками в силу того, что его реабсорбция в дистальных извитых канальцах отчасти зависит от связывания с указанным ростовым фактором, благодаря чему в норме происходит повышение экспрессии транспортных каналов для магния TRPM6 в цитоплазматической мембране [1].

Специфические подходы к диагностике, лечению и профилактике лекарственно-индуцированной гипомагниемии на фоне терапии противоопухолевыми препаратами в настоящее время не разработаны, поэтому рекомендуется использовать общие алгоритмы ведения больных с повышенным риском развития дефицита магния / с наличием гипомагниемии [3, 19].

## Аминогликозиды

Аминогликозиды довольно часто (более чем в 30% случаев) вызывают нарушение кислотно-основного состояния и баланса электролитов крови [1]. На фоне их применения такое состояние нередко именуется Барттер-подобным синдромом, который характеризуется гипо-

калиемией, метаболическим алкалозом, гипомагниемией и гипокальциемией, однако повышения уровня сывороточного креатинина не происходит [1].

Основным патогенетическим механизмом развития гипомагниемии при применении аминогликозидов является активация кальций-чувствительного рецептора (calcium-sensing receptor, CaSR), который экспрессируется на апикальной мембране проксимальных тубул, базолатеральной мембране эпителиоцитов восходящего колена петли Генле и дистальных извитых канальцах [1]. Аминогликозиды представляют собой положительно заряженные молекулярные комплексы, обладающие высоким сродством к CaSR. При взаимодействии данных антибиотиков с CaSR запускается ряд внутриклеточных сигнальных путей, результатом функционирования которых служит супрессия ROMK и натрий-калий-хлоридного котранспортера в почках, угнетение реабсорбции ионов натрия, калия, хлора, магния и кальция, увеличение их транспорта в дистальные канальцы, превышающее реабсорбционные потенциалы последних, что в итоге ведет к усилению экскреции данных электролитов [1]. В силу выведения ионов с сопутствующей потерей внеклеточной жидкости создаются условия для возникновения вторичного гиперальдостеронизма. В дополнение к этому стимуляция CaSR вызывает повышение экспрессии белка плотных контактов клаудина типа 14, который образует комплексы с клаудинами 16 и 19 и подавляет транспорт двухвалентных ионов ( $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ) из просвета канальцев в кровь [1].

## Другие ЛС

### Амфотерицин В

Амфотерицин В представляет собой полимерный макролид, применяющийся для лечения системных грибковых инфекций. Препарат обладает нефротоксичностью, проявляющейся на уровне сосудистого клубочка и канальцев и способствующей электролитному дисбалансу, среди вариантов которого наиболее выражены гипомагниемия и гипокалиемия [1]. Роль гипермагниурии как клинически значимого фактора гипомагниемии при терапии амфотерицином В остается предметом обсуждения, поскольку в ряде исследований взаимосвязь между потерей с мочой магния и снижением его концентрации в крови была подтверждена не во всех исследованиях [1]. В этой связи более значимыми в аспекте ассоциированной с применением данного ЛС гипомагниемии являются другие факторы. Как известно, нефротоксичность амфотерицина В вызвана способностью препарата изменять проницаемость мембраны клеток (собственно, на этом и основана его противогрибковая активность). Свободные молекулы амфотерицина В связываются со стеролами цитолеммы как клеток организма человека, так и грибов, и формируют в них поры. Это приводит к транслокации внутриклеточного содержимого (белков, электролитов) в экстраклеточный компартмент и в конце концов к гибели клетки [1]. Выход магния через мембранные поры из клеток приводит к транзиторной гипомагниемии, которая переходит в стойкое состояние после повреждения и гибели эпителиоцитов петли Генле и дистальных канальцев, в силу угнетения реабсорбции магния и его выведения с мочой. В генезе гипомагниемии при использовании амфотерицина В играют значение также перераспределению данного катиона между компартментами организма человека [1].

### ФОСКАРНЕТ НАТРИЯ

Фоскарнет (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) является противовирусным ЛС, применяющимся для терапии цитомегаловирусной инфекции, особенно резистентной к ацикловиру, у пациентов с иммуносупрессией [1]. Фоскарнет также обладает нефротоксичностью, встречающейся у 21% больных на 1-й нед. использования препарата [1]. В то же время изменения в почках, ассоциированные с описываемым ЛС, являются обратимыми и имеют меньшую выраженность при рациональном гидратировании организма / питьевом режиме.

Фоскарнет способен образовывать малорастворимые комплексы с двухвалентными ионами ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), что ведет к снижению биодоступности последних [1]. Предполагается, что существуют и прочие механизмы, предрасполагающие к возникновению гипомагниемии, ассоциированные с приемом этого ЛС, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### ПЕНТАМИДИН

Пентамидин (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) обладает нефротоксическим эффектом, образует депозиты в почках, обнаруживающиеся при гистологическом исследовании даже спустя 1 год после отмены препарата, что указывает на возможность пролонгированного негативного эффекта последнего в отношении почек [1].

Точные механизмы повреждения почек при применении пентамидина до настоящего времени не установлены. Вероятным патобиологическим процессом, опосредующим острое повреждение почек при использовании данного ЛС служит тубулярный некроз [1]. Результатом поражения канальцевого аппарата является гипермагниурия и гиперкальциурия, в свою очередь вызывающие гипомагниемия и гипокальциемия.

### ДИГОКСИН

Гипомагниемия и гипокалиемия являются одними из наиболее частых нежелательных лекарственных реакций при терапии дигоксином [1]. Распространенность гипомагниемии варьирует от 15 до 56% [1].

Как известно, в число мишеней дигоксина входит  $\gamma$ -субъединица  $Na^+/K^+$ -АТФазы, которая подавляет активность этого транспортера, результатом чего служит повышение уровня натрия внутри клетки и снижение в ней содержания калия [1]. Это способствует нарушению электрического потенциала мембраны тубулоцитов, изменяя соотношение зарядов между просветом канальцев и внутриклеточной средой. Кроме того, возникают дефекты в работе ионных каналов — натрий-калий-хлоридного котранспортера и ROMK. Все эти процессы приводят к снижению реабсорбции магния и его выведению с мочой.

Кроме того, в силу частичного ингибирования дигоксином  $Na^+/K^+$ -АТФазы создаются условия для истощения энергетических резервов клетки, что отражается на состоянии магниевых каналов (преимущественно TRPM-6) дистальных тубул [1].

Особая осторожность в отношении возникновения тяжелой гипомагниемии должна присутствовать при сочетанном применении дигоксина с диуретиками, поскольку риск ее развития в такой ситуации крайне высок.

ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
Способствовать развитию гипомagneмии может прием  $\beta$ -агонистов, теофиллинов и глюкокортикостероидов (ГКС) [44, 45].

Так, в одном из исследований [44] изучался электролитный дисбаланс у больных бронхиальной астмой стабильного течения (группа 1) и у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения (группа 2). В каждую группу вошло по 50 пациентов. В результате было выявлено, что гипомagneмия статистически значимо чаще выявлялась у больных, получающих комбинированную терапию, в сравнении с пациентами, принимавшими только  $\beta$ -агонист (84% против 16% и 91,3% против 7,4% в группах 1 и 2 соответственно,  $p=0,0001$  для обоих случаев). В группе 1 среди всех пациентов, у которых была выявлена гипомagneмия, 16% получали комбинированную терапию  $\beta$ -агонистами и теофиллином, в 28% случаев —  $\beta$ -агонистами и ГКС, во группе 2 в 8,6% случаев гипомagneмия обнаружена на фоне сочетанного применения  $\beta$ -агониста и ГКС, в 15,2% случаев —  $\beta$ -агонистов и теофиллина.

В другой работе [45] изучалось воздействие повторного введения через небулайзер  $\beta$ -агониста альбутерола (не зарегистрирован в РФ на момент написания статьи) на уровень калия, магния, фосфата у 23 пациентов с обострением бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, поступивших в отделение неотложной медицинской помощи. При необходимости ингаляции  $\beta$ -агониста повторялись каждые 30 мин до момента купирования симптомов. Кровь для анализа забиралась для анализа перед каждой последующей процедурой ингаляции. Средний исходный уровень магния составлял  $1,64 \pm 0,133$  ммоль/л, на фоне применения  $\beta$ -агониста через 90 мин он снизился до  $1,48 \pm 0,184$  ммоль/л, а через 180 мин достиг уровня  $1,40 \pm 0,219$  ммоль/л ( $p=0,0001$ ). Авторы пришли к выводу, что такая интенсивная терапия  $\beta$ -агонистом приводит в том числе к статистически значимому снижению уровня магния.

Считается [1], что гипомagneмический эффект  $\beta$ -агонистов связан с активацией симпатического отдела нервной системы, вследствие чего на фоне индукции секреции инсулина катионы магния переходят из крови во внутриклеточное пространство, часть связывается со свободными жирными кислотами, образующимися в силу стимуляции липолиза, и это снижает биодоступность магния. Помимо повышения тонуса симпатической нервной системы  $\beta$ -агонисты обладают и другим гипомagneмическим эффектом в виде усиления его выведения с мочой [1]. Значение также может иметь и некоторый метаболический ацидоз (лактоацидоз), в силу чего уменьшается реабсорбция ионов бикарбоната и магния [1].

Теофиллин также оказывает воздействие на  $\beta$ -адренорецепторы, но, в отличие от  $\beta$ -агонистов, непрямым образом, путем повышения их экспрессии [1]. В свою очередь, снижение концентрации магния на фоне влияния теофиллина происходит за счет факторов, стимулирующих  $\beta$ -рецепторы, с той лишь разницей, что количество рецепторов будет больше, и закономерно будет наблюдаться более существенное снижение концентрации магния в крови [1].

## Клиническая картина

Гипомagneмия, в т. ч. лекарственно-индуцированная, проявляется широким спектром симптомов, однако выя-

вить специфические для дефицита магния симптомы бывает зачастую крайне сложно ввиду наличия у многих пациентов сопутствующих дисэлектролитных нарушений (например, гипокальциемия, гипокальциемия) [6]. Как правило, пациенты с гипомagneмией не имеют клинической симптоматики до того момента, как уровень магния в крови не опустится ниже уровня 1,2 мг/дл (0,07 ммоль/л), хотя выраженность симптомов нередко не имеет прямой взаимосвязи с концентрацией магния в крови, т. к. он в основном представлен внутриклеточной фракцией, на что в очередной раз хотелось бы обратить особое внимание [20]. Наиболее ранние клинические признаки дефицита магния обычно представлены неспецифическими нейромышечными симптомами, такими как мышечная слабость и тонический спазм мышц, а также нейропсихическими нарушениями. Могут выявляться снижение аппетита, тошнота, рвота [6]. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостатка магния, присоединяются аритмии, апатия, парестезии, дезориентация, повышенная раздражительность, тремор, вертикальный нистагм, тетания, атетоз, судорожная готовность (вплоть до эпилептического статуса), депрессия, галлюцинации, положительные симптомы Хвостека и Труссо, атаксия и спутанность сознания [6, 8, 20]. Кроме того, дефицит магния ассоциируется с риском развития метаболического синдрома, нарушения синтеза витамина D, минерализации костной ткани и резистентности к паратгормону [5].

## Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика гипомagneмии базируется на выявлении пониженного уровня магния в крови. Российские эксперты рекомендуют считать гипомagneмией состояние, при котором в биохимическом анализе крови уровень магния находится на уровне ниже 0,85 ммоль/л [5]. Вместе с тем необходимо помнить, что фракция магния в крови составляет крайне незначительную часть (0,3%) общего фонда магния в организме, она редко изменяется под влиянием факторов риска и имеет низкую чувствительность в отношении истинного дефицита магния в организме [46]. В этой связи были разработаны методики определения внутриклеточного и внутритканевого содержания магния — в эритроцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, макрофагах, мышечной ткани, волосах, ногтях, зубах [46]. Об истинном дефиците магния свидетельствует снижение его концентрации в эритроцитах менее 1,6 ммоль/л [46]. Также разработаны функциональные нагрузочные пробы с магнием для оценки динамики его концентрации в крови: пациенту вводится определенное известное количество магния, а через 24 ч анализируется объем его усвоения в организме.

На электрокардиограмме наличие дефицита магния проявляется замедлением атриовентрикулярной проводимости, нарушением внутрижелудочковой проводимости (уширение комплекса QRS), удлинением интервала QT, депрессией сегмента ST, сглаживанием/инверсией зубца T, а также появлением зубца U [6, 8, 20, 46].

Поскольку дефицит магния нередко сосуществует с дисбалансом прочих ионов, в рамках диагностики гипомagneмии следует проводить анализ содержания в крови и других электролитов (прежде всего, калия, натрия, кальция). Для подтверждения лекарственно-индуцированного характера гипомagneмии необходимо использовать



специальный алгоритм сбора фармакологического анамнеза [47] и алгоритм Naranjo [48].

Дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированной гипомagneмии необходимо проводить с алиментарным дефицитом магния, нарушением его всасывания в ЖКТ при заболеваниях кишечника (мальабсорбция, гастродуоденит), усиленным выведением магния при заболеваниях почек, эндокринной системы (гиперальдостеронизм, сахарный диабет, гиперпаратиреозидизм, гипертиреозидизм), врожденных заболеваниях, характеризующихся повышенной продукцией ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана), заболеваниями/состояниями, сопровождающимися длительной рвотой, хронической диареей [3].

## Лечение

При развитии лекарственно-индуцированной гипомagneмии необходимо прежде всего рассмотреть вопрос об отмене препарата-индуктора, при невозможности этого — о снижении его дозы [25]. Следует учитывать, что прогноз лекарственно-индуцированной гипомagneмии не всегда однозначен и предсказуем: имеются данные о длительном существовании гипомagneмии после отмены индуцировавших ее ЛС [8].

Остро возникшая и/или тяжело протекающая гипомagneмия требует немедленного начала парентеральной терапии магнийсодержащими препаратами [8]. Внутривенное введение препаратов магния также может рассматриваться у больных с нарушениями всасывания в ЖКТ и/или рвотой, диареей [8]. При умеренно выраженной гипомagneмии тактикой выбора является применение пероральных магнийсодержащих препаратов [8]. Как отмечалось выше, гипомagneмия часто сопровождается гипокалиемией. В большинстве таких сочетаний оба состояния имеют общие причины, в числе которых прием ЛС, вызывающих эти электролитные нарушения, но и сама по себе гипомagneмия также может увеличивать почечные потери калия. В этой связи рациональным подходом к терапии является одновременно назначение калия и магния, в идеале в форме органических солей, поскольку в таком случае повышается биодоступность данных катионов и существенно снижается потенциальная токсичность рассматриваемых соединений [49]. На сегодняшний день в России доступен препарат Панангин (ООО «Гедеон Рихтер Фарма», Венгрия), представляющий собой комбинацию аспарагината калия и магния и доказавший свою эффективность и безопасность в ряде исследований [40–42]. Следует отметить, что аспарагинат действует как «проводник ионов», обладая выраженной способностью повышать проницаемость мембран для  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  [50] и образуя с калием и магнием комплексные соли, не подвергающиеся выраженной диссоциации [50]. Благодаря высокому сродству к клеткам аспарагината калия и магния в виде комплексных соединений легко проникают сквозь мембрану [50]. Аспарагинат магния имеет наибольшую степень растворимости в воде и, как следствие, демонстрирует большую биодоступность и лучше всасывается при пероральном применении по сравнению с другими солями магния. Это позволяет обеспечить большее влияние на сывороточный уровень магния. В дополнение к этому аспарагинат является важным компонентом клеточного метаболизма, активно участвуя в синтезе АТФ в цикле Кребса [50]. Панангин принимается по 2 таблетки

2–3 р/сут. Также существует форма выпуска препарата — Панангин Форте, его принимают по 1 таблетке 2–3 р/сут.

Так, уже через 4 нед. приема у больных АГ, принимавших Панангин с целью коррекции дефицита калия и магния, ассоциированных с приемом диуретиков и антагонистов кальция, было обнаружено восстановление концентрации данных макроэлементов в сыворотке крови и эритроцитах [40].

G. Wu et al. [40] анализировали влияние калия и магния аспарагината на уровень систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и жесткость артерий в сравнении с лацидипином. Период наблюдения составил 4 нед. Были получены следующие результаты: в группе лацидипина САД и ДАД снизилось на  $13,27 \pm 1,76$  мм рт. ст. и  $6,33 \pm 1,55$  мм рт. ст. соответственно; в группе калия и магния аспарагината САД и ДАД снизилось на  $7,83 \pm 1,87$  мм рт. ст. и  $3,67 \pm 1,03$  мм рт. ст. Также в обеих группах было зафиксировано снижение общего периферического сопротивления на 11,9% и 16,6% соответственно ( $p < 0,01$ ), повышение эластичности (податливости) резистивных артерий (в группе лацидипина — на 25,05% и 34,5% соответственно для проксимальных и дистальных артерий; в группе калия и магния аспарагината — на 12,44% и 45,25%).

Еще в одной работе изучалось влияние калия и магния аспарагината на инсулинорезистентность у пациентов с АГ [41]. В исследование вошло 58 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы. В первой группе ( $n=30$ ) пациенты принимали калия и магния аспарагинат (препарат Панангин) в комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК), в другой группе ( $n=28$ ) — только АК. Исходно в конце исследования проводился биохимический анализ крови с оценкой концентрации глюкозы, липидов, инсулина и чувствительности к инсулину, а также выполнялось измерение офисного АД. Результаты исследования показали, что после применения калия и магния аспарагината у пациентов с АГ индекс чувствительности к инсулину, а также отношение липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности значительно повысились в сравнении с исходными показателями, и они были выше аналогичных параметров у пациентов в группе монотерапии АК. В результате был сделан вывод, что калия и магния аспарагинат способствует снижению выраженности инсулинорезистентности при АГ, а также улучшает липидный обмен и повышает антигипертензивную эффективность АК.

Эффективность и безопасность калия и магния аспарагината (препарат Панангин) изучались также в комплексной терапии в раннем периоде у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [42]. В проспективное открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование вошли 3179 пациентов с ОИМ. В изучаемой группе ( $n=1691$ ) в дополнение к стандартным ЛС для лечения ОИМ назначали калия и магния аспарагинат. В контрольной группе ( $n=1488$ ) больные данным препаратом не получали. В качестве конечных точек оценивали влияние препарата на смертность в острой стадии инфаркта миокарда на фоне тромболитической терапии и воздействия на реперфузионные нарушения ритма. Авторы обнаружили, что смертность от всех причин в исследуемой группе была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (6,0% и 9,0%,  $p=0,001$ ). В исследуемой группе смертность среди больных, которым не проводилась тромболитическая терапия, или пациентов, у которых процедура тромбо-

лизиса не являлась успешной, была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (6,5% и 10,0%,  $p < 0,005$ ). Частота реперфузионных нарушений ритма сердца у пациентов исследуемой группы была также статистически значимо ниже, чем у больных контрольной группы (46,8% и 53,5%,  $p = 0,026$ ). Был сделан вывод, что раннее применение калия и магния аспарагината в комплексной терапии в раннем периоде ОИМ может значимо улучшить состояние пациента, можно рекомендовать назначение данного препарата в качестве дополнения к стандартному алгоритму лечения ОИМ.

Помимо восполнения непосредственно дефицита магния (и, как правило, сопутствующего дефицита калия) пациентам с лекарственно-индуцированной гипомagneмией необходимо проводить коррекцию модифицируемых факторов риска этого состояния.

## Профилактика

Специфических мероприятий по профилактике развития лекарственно-индуцированной гипомagneмии не существует. Вместе с тем ряд экспертов рекомендует превентивное применение препаратов магния при назначении ЛС, потенциально способных вызывать гипомagneмию [8]. Такая тактика, в частности, предлагается при терапии тиазидными диуретиками у пациентов с АГ в силу риска развития ассоциированных с дефицитом магния жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [8]. Однако такой подход остается дискуссионным [5, 8]. В частности, профилактическое назначение препаратов магния в большинстве случаев не предотвращает цисплатин-индуцированную гипомagneмию, но вместе с тем предотвращает у таких больных почечное повреждение [1, 5, 8, 20].

Для предотвращения лекарственно-индуцированного снижения уровня магния в крови необходимо строго придерживаться предписаний инструкции по медицинскому применению ЛС, проводить учет возможных межлекарственных взаимодействий, а также избегать полипрагмазии. Для своевременного и раннего выявления электролитных нарушений можно также рекомендовать регулярно контролировать уровень магния и других электролитов в крови у больных, принимающих ЛС, которые повышают риск развития гипомagneмии.

## Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированная гипомagneмия является довольно часто встречающимся состоянием, которое при этом довольно сложно диагностировать, используя рутинное биохимическое исследование крови. Клиническая значимость лекарственно-индуцированной гипомagneмии заключается в широком спектре ее осложнений, в числе которых и жизнеугрожающие события, а также в высокой вероятности наличия сопутствующего дисбаланса гомеостаза прочих ионов (в первую очередь, в виде гипокалиемии). В качестве терапевтической тактики при наличии гипомagneмии показано назначение комбинированного препарата калия и магния аспарагината (препарат Панангин), который отличается высокой эффективностью и безопасностью, обладает высокой биодоступностью и позволяет проводить сочетанную коррекцию нарушений электролитного состава при гипомagneмии.

## Благодарность


Редакция благодарит компанию ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.


## Литература


- Katopodis P., Karteris E., Katopodis K.P. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020;43(9):867–880. DOI: 10.1007/s40264-020-00947-y.
- Huang C.L., Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649–2652. DOI: 10.1681/ASN.2007070792.
- Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. *Кардиология.* 2020;60(2):155–164. [Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O. et al. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. *Kardiologia.* 2020;60(2):155–164 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
- Григус Я.И., Михайлова О.Д., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;116(6):89–94. [Grigus Ya.I., Mikhaylova O.D., Gorbunov A. Yu., Vakhrushev Ya.M. Significance of magnesium in physiology and pathology of the digestive system. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015;116(4):89–94 (in Russ.)].
- Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2094. DOI: 10.3390/ijms20092094.
- Hypomagnesaemia. *Drug Ther Bull.* 2013;51(3):33–36. DOI: 10.1136/dtb.2013.1.0169.
- Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.
- Atsmon J., Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: scope and management. *Drug Saf.* 2005;28(9):763–788. DOI: 10.2165/00002018-200528090-00003.
- Bégin M.J., Ste-Marie L.G., Coupal L. et al. Hypomagnesaemia During Teriparatide Treatment in Osteoporosis: Incidence and Determinants. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1444–1449. DOI: 10.1002/jbmr.3438.
- Electrolytes (Anesthesia Text). (Electronic resource). URL: [https://www.openanesthesia.org/electrolytes\\_anesthesia\\_text/](https://www.openanesthesia.org/electrolytes_anesthesia_text/) (access date: 28.08.2020).
- Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. и др. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. *Терапия.* 2017;2(12):122–133. [Gromova O.A., Grishina T.R., Torshin I. Yu. et al. Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction. *Therapy.* 2017;2(12):122–133 (in Russ.)].
- Yong T.Y., Huang J.E., Lau S.Y., Li J.Y. Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide. *Curr Drug Saf.* 2011;6(3):134–137. DOI: 10.2174/157488611797579249.
- Reyes A.J., Leary W.P., Van der Byl K. Urinary magnesium output after a single dose of indapamide in healthy adults. *S Afr Med J.* 1983;64(21):820–822.
- Taylor D.R., Constable J., Sonnekus M., Milne F.J. Effect of indapamide on serum and red cell cations, with and without magnesium supplementation, in subjects with mild hypertension. *S Afr Med J.* 1988;74(6):273–276.
- Hripcsak G., Suchard M.A., Shea S. et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):542–551. DOI: 10.1093/jamainternmed.2019.7454.
- FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). (Electronic resource). URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump> (access date: 28.08.2020).
- Srinuttha T., Chewcharat A., Takkavatakarn K. et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesaemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788. DOI: 10.1097/MD.00000000000017788.
- Janett S., Camozzi P., Peeters G.G. et al. Hypomagnesaemia Induced by Long-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:951768. DOI: 10.1155/2015/951768.
- Verzicco I., Regolisti G., Quaini F. et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020;10:779. DOI: 10.3389/fonc.2020.00779.
- Berardi R., Torniai M., Lenci E. et al. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review. *J Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:79. DOI: 10.20517/2394-4722.2019.008.
- Gommers L.M., Hoenderop J.G., Bindels R.J., de Baaij J.H. Hypomagnesaemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes.* 2016;65(1):3–13. DOI: 10.2337/db15-1028.
- Paolisso G., Sgambato S., Passariello N. et al. Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentrations in normal man. *Diabetologia.* 1986;29(9):644–647. DOI: 10.1007/BF00869264.
- Paolisso G., Sgambato S., Giugliano D. et al. Impaired insulin-induced erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1988;31(12):910–915. DOI: 10.1007/BF00265376.
- Chennuru S., Koduri J., Baumann M.A. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J.* 2008;38(8):635–637. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01580.x.
- Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management.* 3rd ed. Bethesda: ASHP; 2018.
- Seelig C.B. Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. *South Med J.* 1990;83(7):739–742. DOI: 10.1097/00007611-199007000-00004.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

 **ИБС и ХСН** <sup>1-6</sup>  
(в составе комплексной терапии)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 24.12.2012 г. №1554н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 01.06.2015 г. №405ан

 **Нарушений сердечного ритма** <sup>7-8</sup>  
(особенно в случае использования  
сердечных гликозидов)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №710н.  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 28.12.2012 г. №1622н

 **Артериальной гипертензии** <sup>9-14</sup>  
(особенно в случае использования  
петлевых и тиазидных диуретиков)  
Приказ Министерства здравоохранения РФ  
от 9.11.2012 г. №708н



## Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -  
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -  
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -  
соблюдение пациентом рекомендаций врача



**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®  
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE. IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997;1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А.. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.

# Исследование токсических и аллергенных свойств мелиттина, полученного из отечественного пчелиного яда

Д.м.н. Т.Г. Федоскова<sup>1</sup>, А.И. Мартынов<sup>1</sup>, Д.м.н. А.Н. Пампура<sup>2</sup>, к.фарм.н. О.В. Миславский<sup>1</sup>, Д.В. Шабанов<sup>1</sup>, С.Р. Маштакова<sup>1</sup>, Е.Д. Головкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить токсическую и аллергенную активность мелиттина — основного компонента яда пчел, составляющего 35–50% общей массы сухого яда, с применением различных методов диагностики.

**Материал и методы:** в работе использован мелиттин из пчелиного яда фирмы Sigma (США) и мелиттин, полученный из отечественного яда пчелиного сырья (ЯПС). Токсическую и аллергенную активность исследуемого пептида изучали на модели различных экспериментальных животных, с разной степенью чувствительности. Изучение уровня специфических IgE осуществляли методом иммуноферментного анализа. С целью изучения сенсibilизирующих свойств мелиттина применен метод активной кожной анафилаксии.

**Результаты исследования:** показано, что по токсическому эффекту отечественный мелиттин из ЯПС не уступает мелиттину зарубежного производителя. Найдена модель экспериментальных животных, наиболее чувствительных к токсическим свойствам мелиттина. Отмечено совпадение дозозависимого эффекта по острой токсичности. При применении наименее токсических доз мелиттина ( $0,1 LD_{50}$ ) изучены аллергизирующие свойства исследуемого пептида.

**Заключение:** наличие у мелиттина выраженных токсических свойств и слабых аллергенных свойств свидетельствует о нецелесообразности его использования в составе противоаллергических препаратов.

**Ключевые слова:** инсектная аллергия, пчела медоносная, *Apis mellifera*, пчелиный яд, мелиттин, токсические свойства, аллергенные свойства.

**Для цитирования:** Федоскова Т.Г., Мартынов А.И., Пампура А.Н. и др. Исследование токсических и аллергенных свойств мелиттина, полученного из отечественного пчелиного яда. РМЖ. 2020;12:50–55.

## ABSTRACT

**Study of the toxic and allergenic properties of melittin obtained from honey bee venom**

T.G. Fedoskova<sup>1</sup>, A.I. Martynov<sup>1</sup>, A.N. Pampura<sup>2</sup>, O.V. Mislavsky<sup>1</sup>, D.V. Shabanov<sup>1</sup>, S.R. Mashtakova<sup>1</sup>, E.D. Golovkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Aim:** to study the toxic and allergenic activity of melittin, the main component of bee venom, which makes up 35–50% of the venom total dry weight, using various diagnostic methods.

**Patients and Methods:** we used melittin from the bee venom of the company Sigma (USA) and melittin obtained from domestic raw bee venom (RBV). The toxic and allergenic activity of the studied peptide was studied on the model of various laboratory animals with different degrees of sensitivity. Specific IgE level was studied by the method of enzyme Immunoassay. The method of active cutaneous anaphylaxis was applied in order to study the melittin sensitizing properties.

**Results:** it was shown that the toxic effect of domestic melittin from RBV was not inferior to the foreign melittin. Laboratory animal model most sensitive to the melittin toxic properties was found. The coincidence of the dose-dependent effect for acute toxicity was noted. The allergenic properties of the studied peptide were studied when administrating the least toxic doses of melittin ( $0.1 LD_{50}$ ).

**Conclusion:** the presence of pronounced toxic properties and weak allergenic properties of melittin indicate that it is not advisable to use melittin as part of antihistamines.

**Keywords:** insect sting allergy, honey bee, *Apis mellifera*, bee venom, melittin, toxic properties, allergenic properties.

**For citation:** Fedoskova T.G., Martynov A.I., Pampura A.N. et al. Study of the toxic and allergenic properties of melittin obtained from honey bee venom. RMJ. 2020;12:50–55.

## ВВЕДЕНИЕ

Инсектная аллергия (ИА) представляет собой иммуноопосредованные реакции, возникающие при укусах насекомых, при соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых и/или продуктов их жизнедеятельности.

Аллергические реакции на ужаление пчелой, осой, шершнем — насекомыми, относящимися к отряду перепончатокрылых (*Hymenoptera*), характеризуются тяжестью симптомов, бурным течением и возможностью летального исхода [1].

Распространенность ИА к яду перепончатокрылых в России составляет 0,4–8% [2]. Среди взрослого населения Европы сенсибилизацию к жалящим насекомым (ЖН) выявляют в 9,2–28,7% случаев, а статистическое наблюдение системных реакций колеблется от 0,3% до 7,5% [3, 4]. В России системные реакции к яду ЖН отмечены у 5,3% обследованных пациентов [5]. Смертность от анафилактических реакций на яд ЖН составляет 0,03–0,48% на 1 млн населения ежегодно [6].

Согласно данным WHO/IUIS субкомитета по номенклатуре аллергенов в составе яда медоносных пчел вида *Apis mellifera* содержится 12 аллергенов: Арі m1 — фосфолипаза А2, Арі m2 — гиалуронидаза, Арі m3 — кислая фосфатаза, Арі m4 — мелиттин, Арі m5 — дипептидилпептидаза IV (аллерген С), Арі m6 — ингибитор протеазы, Арі m7 — протеаза, Арі m8 — карбоксилэстераза, Арі m9 — карбоксипептидаза, Арі m10 — икарапин (богатый углеводами протеин), Арі m11.0101, Арі m11.0201 — главные протеины молочка для питания матки (маточного молочка) 8 и 9, Арі m12 — вителлогенин [6]. Известно, что наивысшую аллергенную активность проявляют фосфолипаза А2 (Арі m1), гиалуронидаза (Арі m2), кислая фосфатаза (Арі m3). Аллергенную активность проявляет и мелиттин (Арі m4) [1], который является основным компонентом яда пчелиного (ЯП). Это щелочной пептид, состоящий из 26 аминокислот (молекулярная масса 2840 Да) [7–10], составляет 35–50% общей массы сухого яда. Мелиттин образует в растворе нити, которые могут создать впечатление о большей молекулярной массе. Он способен находиться в растворе в равновесном состоянии в виде мономера или агрегата (димер-тетрамер) [8, 11]. Особенность строения мелиттина определяет не только его поверхностную активность как детергента, но и исключительную мембранную токсичность на клеточном и субклеточном уровнях. Повреждение мембран клеток происходит, главным образом, посредством увеличения проницаемости. Это приводит к усиленному выходу ионов калия и в последующем — к цитолизу. Токсическое действие мелиттина усиливается при взаимодействии с органеллами клеток, что вызывает высвобождение ферментов из лизосом или медиаторов (гистамин, брадикинин) из гранул тучных клеток, базофилов крови [12] и тромбоцитов. Мелиттин реагирует также и со связанными с мембранами ферментными системами. Например, он повреждает катион-активированную аденозинтрифосфатазу и ацетил-холинэстеразу и прерывает окислительное фосфорилирование в митохондриях [13]. Эти эффекты свидетельствуют о высокой токсичности мелиттина.

Во множестве зарубежных исследований сообщалось, что мелиттин может индуцировать апоптоз и проявлять антипролиферативные свойства. Мелиттин мог бы стать идеальным средством против рака, однако его применение ограничено литическими свойствами [14].

Мелиттин обладает потенциалом для использования в адъювантной иммунотерапии. Ответ иммунной системы на различные раздражители зависит от секреции различных метаболитов из макрофагов. Одним из мощных стимулов является липополисахарид (ЛПС) — компонент, выделенный из грамотрицательных бактерий, который индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов в культурах клеток макрофагов. Эта секреция усиливается, когда ЛПС сочетается с мелиттином. Способность мелиттина повышать высвобождение фактора некроза опухоли  $\alpha$ ,

интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , -6, -10), цитокинов из макрофагов была исследована на клеточной линии ТНР-1. Реакции на мелиттин и ЛПС, применяемые отдельно или в комбинации, характеризовались метаболическим профилированием, а результаты метаболизма использовались для оценки потенциала мелиттина в качестве иммунной адъювантной терапии. Добавление мелиттина усиливало выделение воспалительных цитокинов, индуцированных ЛПС. Уровни полярных и неполярных метаболитов были значительно изменены ( $p < 0,05$ ) после активации клеток комбинацией ЛПС и мелиттина по сравнению с необработанными контрольными клетками. В целом результаты этого исследования показали, что мелиттин может иметь потенциальное применение в качестве адъюванта вакцины [15].

Неоднократно были предприняты попытки создания лекарственных форм аллергенов для лечения ИА у больных с аллергией к яду пчел. В патенте RU 2279888 С1 [16] указана следующая информация: аллергоид для аллерген-специфической иммунотерапии больных с аллергическими реакциями на ужаления пчелами, характеризующийся тем, что он содержит аллергенные фракции с молекулярной массой 3–12, 16–31, 38–46, а также 20 и 60 кДа и полученный путем полимеризации суммарно аллергенной фракции формальдегидом и стабилизации NaBH<sub>4</sub>. Данный патент предусматривает использование мелиттина (3 кДа) в противоаллергическом препарате. В другом патенте, RU 2010 130 532 А [17], указано, что созданный препарат был получен путем диализа нативного пчелиного яда с использованием мембраны с границей пропускания 10 кДа. Первичные аминокислоты белковых частей мелиттин-истощенного пчелиного яда подвергали карбамилрованию или тиокарбамилрованию либо образованию групп гуанидинового типа для получения мономерного аллергоида. Данный патент в отличие от предыдущего патента не предусматривал использование мелиттина в противоаллергическом препарате.

Таким образом, существует необходимость в проведении исследований, позволяющих подтвердить или опровергнуть возможность использования мелиттина в противоаллергических препаратах.

Как правило, для работы используют мелиттин из пчелиного яда фирмы Sigma (США), отличающегося высокой стоимостью. Интерес представляет изучение токсических и аллергенных свойств мелиттина из отечественного яда пчелиного сырца (ЯПС).

**Цель** настоящей работы — изучение токсических и аллергенных свойств мелиттина пчелиного яда отечественного производителя.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе лаборатории молекулярных механизмов аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Исследуемые вещества: мелиттин из пчелиного яда фирмы Sigma (США) — белый порошок без запаха, а также мелиттин, полученный из ЯПС ООО «Апис», — белый порошок без запаха. Контрольное вещество — фосфатно-солевой буферный раствор, рН от 7,2 до 7,4, фирмы Sigma.

Для изучения *токсических свойств* мелиттина использованы лабораторные животные (самцы, каждый вид — по 90 голов): беспородные мыши массой 20–22 г, мыши линии Balb/c массой 20–22 г, крысы линии Wistar массой 180–200 г, морские свинки массой 250–300 г.

**Таблица 1.** Определение доз LD<sub>50</sub> мелиттина на различных видах лабораторных животных

Вид лабораторного животного	Исследуемые дозы, мг/кг
Беспородные мыши	10, 11, 12, 13 и 14
Мыши линии Balb/c	5, 7, 8, 9 и 10
Крысы линии Wistar	16, 17, 18, 19 и 20
Морские свинки	1, 2, 3, 4 и 5

Дизайн исследования токсических свойств мелиттина при однократном внутривенном (в/в) введении лабораторным животным представлен в таблицах 1, 2. Количество животных на каждую дозу мелиттина составляло 10 голов [18]. При определении токсичности учитывался показатель опасности ядовитых и умеренно-токсичных веществ, а именно LD<sub>50</sub> — средняя доза вещества, вызывающая гибель половины животных исследуемой группы.

Аллергенные свойства мелиттина изучались с применением исследуемого пептида, полученного из ЯПС ООО «Апис». В качестве контроля использовались: адъювант гидроксид алюминия (Sigma, США), в качестве сравнения — очищенный ЯПС ООО «Апис» (Россия), белый кристаллический порошок без запаха [43].

Лабораторные животные: мыши самцы линии Balb/c массой 20–22 г (90 голов), морские свинки самцы массой 250–300 г (90 голов).

Дизайн исследования аллергенных свойств мелиттина при 3-кратном введении исследуемого вещества лабораторным животным представлен в таблице 3.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica (version 8.0, StaSoft Inc., США). Все данные были выражены как среднее значение ± ошибка среднего. Статистическая значимость была оценена при помощи t-критерия Стьюдента, различия считались значимыми при p ≤ 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕЛИТТИНА

Проведено исследование токсических свойств мелиттина при однократном в/в введении беспородным мышам самцам и мышам самцам линии Balb/c. LD<sub>50</sub> для беспородных мышей составила 13 мг/кг, для мышей линии Balb/c — 9 мг/кг при введении как мелиттина зарубежного производства, так и мелиттина из ЯПС. Полученные данные демонстрируют тождественность токсического эффекта мелиттина отечественного и зарубежного производства. Поэтому дальнейшие исследования токсических свойств мелиттина проводили, не используя дорогостоящий мелиттин производства США.

При проведении исследования токсических свойств мелиттина из ЯПС ООО «Апис» при однократном в/в введении крысам линии Wistar и морским свинкам отмечено, что LD<sub>50</sub> составила 18 мг/кг и 3 мг/кг соответственно.

Также было проведено исследование токсических свойств мелиттина из ЯПС при многократном в/в введении беспородным мышам в следующих дозах: 1,3 мг/кг (0,1 LD<sub>50</sub>) и 3,25 мг/кг (0,25 LD<sub>50</sub>), по 10 мышей на каждую дозу, и мышам линии Balb/c 0,9 мг/кг (0,1 LD<sub>50</sub>) и 2,25 мг/кг (0,25 LD<sub>50</sub>), по 10 мышей на каждую дозу. Продолжитель-

**Таблица 2.** Дизайн исследования токсических свойств мелиттина при многократном в/в введении лабораторным животным

Вид лабораторного животного (группа)	Контрольное вещество и исследуемые дозы мелиттина, мг/кг
Беспородные мыши (группа 1)	Фосфатно-солевой буферный раствор, pH от 7,2 до 7,4
Беспородные мыши (группа 2)	1,3 (0,1 LD <sub>50</sub> )
Беспородные мыши (группа 3)	3,25 (0,25 LD <sub>50</sub> )
Мыши линии Balb/c (группа 4)	Фосфатно-солевой буферный раствор, pH от 7,2 до 7,4
Мыши линии Balb/c (группа 5)	0,9 (0,1 LD <sub>50</sub> )
Мыши линии Balb/c (группа 6)	2,25 (0,25 LD <sub>50</sub> )
Крысы линии Wistar (группа 7)	Фосфатно-солевой буферный раствор, pH от 7,2 до 7,4
Крысы линии Wistar (группа 8)	1,8 (0,1 LD <sub>50</sub> )
Крысы линии Wistar (группа 9)	4,5 (0,25 LD <sub>50</sub> )
Морские свинки (группа 10)	Фосфатно-солевой буферный раствор, pH от 7,2 до 7,4
Морские свинки (группа 11)	0,3 (0,1 LD <sub>50</sub> )
Морские свинки (группа 12)	0,75 (0,25 LD <sub>50</sub> )

**Примечание.** Мелиттин вводился с 1-го по 20-й день эксперимента, с 21-го по 40-й день наблюдалось течение восстановительного периода. Масса животных определялась на 0, 10, 20, 30, 40-е сут.

**Таблица 3.** Дизайн исследования групп мышей линии Balb/c для определения специфических IgE и морских свинок для проведения реакции активной кожной анафилактики, сенсibilизированных мелиттином и очищенным ЯП

Наименование группы	Исследуемые дозы мелиттина и очищенного ЯП, мг/кг *	Количество животных на каждую дозу мелиттина и ЯП
Мыши, сенсibilизированные мелиттином	0,9	10
Мыши, сенсibilизированные очищенным ЯП	1,8	20
Морские свинки, сенсibilизированные мелиттином	0,3	10
Морские свинки, сенсibilизированные очищенным ЯП	0,6	20

**Примечание.** \* — способ введения во всех случаях — в/в 3-кратно с интервалом 7 дней.

ность введения составила 20 дней с последующим 20-дневным периодом наблюдения.

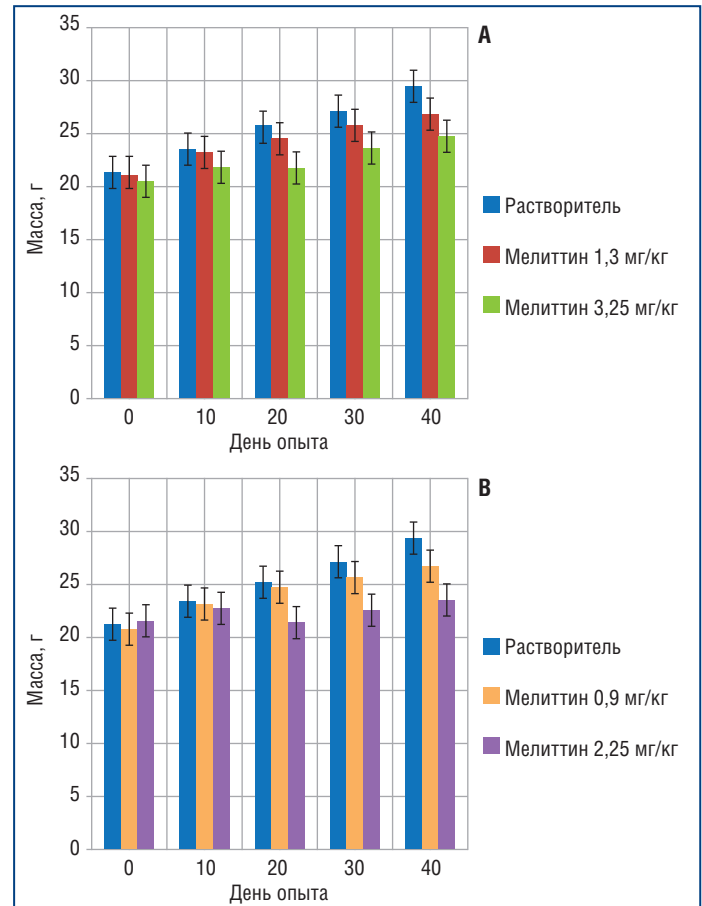
Во время курса введения мелиттина и восстановительного периода проводили определение массы животных на 0, 10, 20, 30, 40-й день. Масса тела (г) мышей в контрольной группе (группа 1): до введения растворителя — 21,4 ± 1,6;

10-й день курса введения —  $23,6 \pm 1,8$ ; 20-й день курса введения —  $25,8 \pm 1,5$ ; 30-й день после курса введения —  $27,2 \pm 1,4$ ; 40-й день после курса введения —  $29,5 \pm 1,7$ . Масса тела (г) мышей в экспериментальной группе (группа 2): до введения мелиттина в дозе  $1,3 \text{ мг/кг}$  —  $21,2 \pm 1,5$ ; 10-й день курса введения —  $23,3 \pm 1,1$ ; 20-й день курса введения —  $24,5 \pm 1,6$ ; 30-й день после курса введения —  $25,8 \pm 1,3$ ; 40-й день после курса введения —  $26,9 \pm 1,5$ . Масса тела (г) мышей в экспериментальной группе (группа 3): до введения мелиттина в дозе  $3,25 \text{ мг/кг}$  —  $20,6 \pm 1,7$ ; 10-й день курса введения —  $21,9 \pm 1,2$ ; 20-й день курса введения —  $21,8 \pm 1,5$ ; 30-й день после курса введения —  $23,7 \pm 1,3$ ; 40-й день после курса введения —  $24,8 \pm 1,4$ .

Результатами дальнейшего исследования было определение массы тела у мышей линии Balb/c в период курса введения мелиттина и в восстановительном периоде. Масса тела (г) мышей в контрольной группе (группа 4): до введения растворителя —  $21,3 \pm 1,4$ ; 10-й день курса введения —  $23,4 \pm 1,7$ ; 20-й день курса введения —  $25,2 \pm 1,5$ ; 30-й день после курса введения —  $27,1 \pm 1,3$ ; 40-й день после курса введения —  $29,3 \pm 1,6$ . Масса тела (г) мышей в экспериментальной группе (группа 5): до введения мелиттина в дозе  $0,9 \text{ мг/кг}$  —  $20,8 \pm 1,3$ ; 10-й день курса введения —  $23,1 \pm 1,5$ ; 20-й день курса введения —  $24,7 \pm 1,6$ ; 30-й день после курса введения —  $25,6 \pm 1,7$ ; 40-й день после курса введения —  $26,7 \pm 1,4$ . Масса тела (г) мышей в экспериментальной группе (группа 6): до введения мелиттина в дозе  $2,25 \text{ мг/кг}$  —  $21,5 \pm 1,2$ ; 10-й день курса введения —  $22,7 \pm 1,8$ ; 20-й день курса введения —  $21,4 \pm 1,3$ ; 30-й день после курса введения —  $22,6 \pm 1,3$ ; 40-й день после курса введения —  $23,5 \pm 1,1$ . Полученные результаты представлены на рисунке 1.

Проведено также исследование токсических свойств мелиттина при многократном в/б введении крысам линии Wistar в следующих дозах:  $1,8 \text{ мг/кг}$  ( $0,1 \text{ LD}_{50}$ ) и  $4,5 \text{ мг/кг}$  ( $0,25 \text{ LD}_{50}$ ), по 10 крыс на каждую дозу, и морским свинкам в следующих дозах:  $0,3 \text{ мг/кг}$  ( $0,1 \text{ LD}_{50}$ ) и  $0,75 \text{ мг/кг}$  ( $0,25 \text{ LD}_{50}$ ), по 10 морских свинок на каждую дозу. Продолжительность введения также составила 20 дней с последующим 20-дневным периодом наблюдения. Определение массы животных осуществлялось на 0, 10, 20, 30, 40-й день эксперимента. Масса тела (г) крыс в контрольной группе (группа 7): до введения растворителя —  $192,5 \pm 7,6$ ; 10-й день курса введения —  $205,2 \pm 9,2$ ; 20-й день курса введения —  $219,8 \pm 9,7$ ; 30-й день после курса введения —  $232,8 \pm 10,6$ ; 40-й день после курса введения —  $246,2 \pm 11,3$ . Масса тела (г) крыс в экспериментальной группе (группа 8): до введения мелиттина в дозе  $1,8 \text{ мг/кг}$  —  $195,7 \pm 8,4$ ; 10-й день курса введения —  $207,1 \pm 7,9$ ; 20-й день курса введения —  $217,6 \pm 8,9$ ; 30-й день после курса введения —  $229,4 \pm 10,3$ ; 40-й день после курса введения —  $242,3 \pm 10,7$ . Масса тела (г) крыс в экспериментальной группе (группа 9): до введения мелиттина в дозе  $4,5 \text{ мг/кг}$  —  $193,4 \pm 8,3$ ; 10-й день курса введения —  $202,8 \pm 7,5$ ; 20-й день курса введения —  $211,5 \pm 8,6$ ; 30-й день после курса введения —  $223,9 \pm 9,4$ ; 40-й день после курса введения —  $235,6 \pm 10,3$ .

Масса тела (г) морских свинок в контрольной группе (группа 10): до введения растворителя —  $273,4 \pm 10,2$ ; 10-й день курса введения —  $287,5 \pm 11,6$ ; 20-й день курса введения —  $302,7 \pm 10,8$ ; 30-й день после курса введения —  $317,4 \pm 11,9$ ; 40-й день после курса введения —  $329,8 \pm 12,3$ . Масса тела (г) морских свинок в экспериментальной груп-

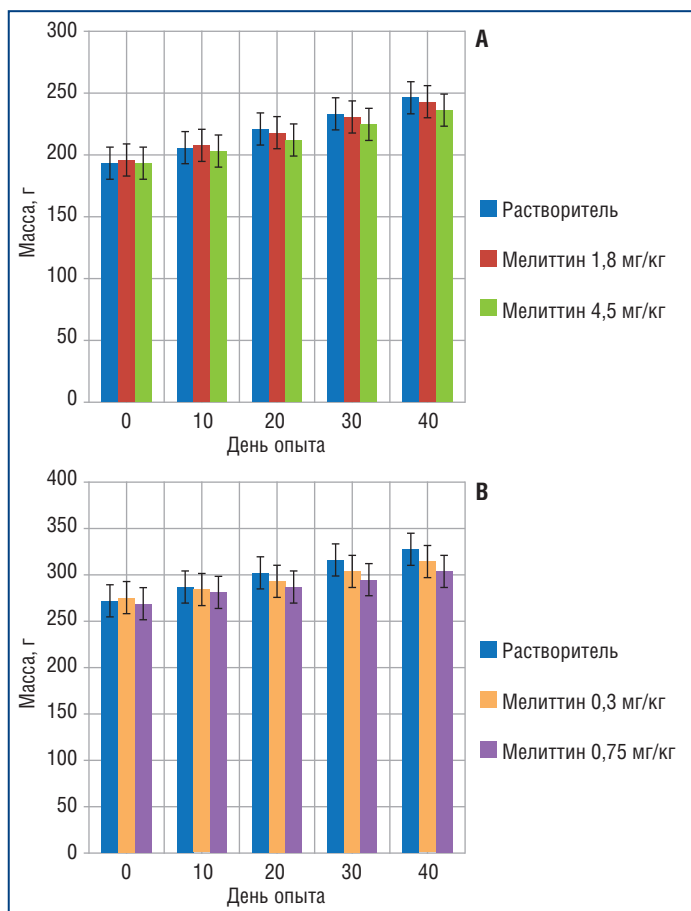


**Рис. 1.** Масса тела беспородных мышей (А) и мышей линии Balb/c (В) в период курса введения и в восстановительном периоде

пе (группа 11): до введения мелиттина в дозе  $0,3 \text{ мг/кг}$  —  $276,3 \pm 10,7$ ; 10-й день курса введения —  $284,8 \pm 11,2$ ; 20-й день курса введения —  $294,5 \pm 11,2$ ; 30-й день после курса введения —  $305,3 \pm 11,7$ ; 40-й день после курса введения —  $315,6 \pm 12,6$ . Масса тела (г) морских свинок в экспериментальной группе (группа 12): до введения мелиттина в дозе  $0,75 \text{ мг/кг}$  —  $269,8 \pm 10,5$ ; 10-й день курса введения —  $282,1 \pm 10,3$ ; 20-й день курса введения —  $288,1 \pm 11,2$ ; 30-й день после курса введения —  $295,5 \pm 11,6$ ; 40-й день после курса введения —  $305,4 \pm 11,4$ . Полученные результаты представлены на рисунке 2.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что наиболее стойкими к действию мелиттина являются крысы — доза  $\text{LD}_{50}$  мелиттина составила  $18 \text{ мг/кг}$ , а наиболее чувствительными — мыши линии Balb/c —  $9 \text{ мг/кг}$  и морские свинки —  $3 \text{ мг/кг}$ . Отмечено также, что динамика увеличения массы тела в восстановительном периоде (21–40-й дни опыта) у крыс идет с большим приростом массы, чем у морских свинок, а также то, что мелиттин в дозе  $0,25 \text{ LD}_{50}$  оказывает в 2 раза большее токсическое действие, чем в дозе  $0,1 \text{ LD}_{50}$ .

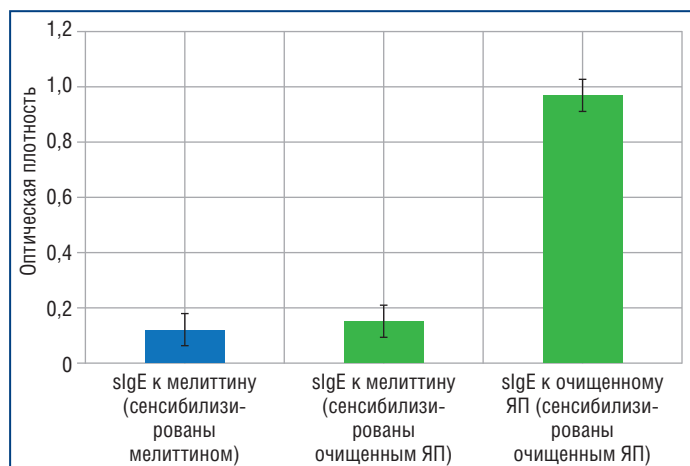
Таким образом, найдена модель экспериментальных животных, наиболее чувствительных к токсическим свойствам мелиттина, а показанная в работе тождественность токсической активности мелиттина из ЯПС и яда зарубежного производства позволила в дальнейшей работе по изучению аллергенных свойств мелиттина использовать изучаемый пептид из ЯП отечественного производителя.



**Рис. 2.** Масса тела крыс (А) и морских свинок (В) в период курса введения и в восстановительном периоде

**ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕННЫХ СВОЙСТВ МЕЛИТТИНА**

Определение специфических IgE (slgE) в сыворотке крови животных после сенсibilизации мелиттином и очищенным ЯП. Проведено исследование аллергенных свойств мелиттина из ЯП при 3-кратном в/б введении мышам линии Balb/c с адьювантом (гидроксидом алюминия) в дозе 0,9 мг/кг на 1 животное и очищенного ЯП с адьювантом в дозе 1,8 мг/кг на 1 животное, 3-кратно с интервалом 7 дней. На 21-й день от начала сенсibilизации проводили методом иммуноферментного анализа определение уровней slgE в сыворотке крови животных



**Рис. 3.** Результаты определения slgE в сыворотке крови животных после сенсibilизации мелиттином и очищенным ЯП

с использованием набора Mouse IgE ELISA Set (Becton Dickinson, США) по уровню оптической плотности (optical density — OD): уровень slgE к мелиттину у мышей, сенсibilизированных мелиттином, составил  $0,118 \pm 0,016$  OD; уровень slgE к мелиттину у мышей, сенсibilизированных ЯП, —  $0,146 \pm 0,014$  OD ( $p < 0,05$ ); уровень slgE к ЯП у мышей, сенсibilизированных ЯП, —  $0,963 \pm 0,047$  OD. Результаты представлены на рисунке 3. Уровень slgE к мелиттину был незначительно выше у мышей после сенсibilизации ЯП в сравнении с уровнем slgE у мышей, сенсibilизированных одним мелиттином. Для сравнения проведенной сенсibilизации к ЯП определяли уровень slgE к очищенному ЯП.

Проведено исследование аллергенных свойств мелиттина при в/б введении морским свинкам с адьювантом (гидроксидом алюминия) в дозе 0,3 мг/кг на 1 животное и очищенного ЯП с адьювантом в дозе 0,6 мг/кг на 1 животное, 3-кратно с интервалом 7 дней. На 21-й день от начала сенсibilизации проводили постановку реакции активной кожной анафилаксии (АКА). Результаты исследования по определению уровней гомоцитотропных специфических антител, определяемых по вычислению среднего диаметра окрашенных красителем синим Эванса пятен (см × см) после в/к введения различных доз мелиттина, представлены в таблице 4.

Значения средних диаметров окрашенных пятен у морских свинок, сенсibilизированных мелиттином, после

**Таблица 4.** Результаты постановки реакции АКА на морских свинок после сенсibilизации мелиттином и очищенным ЯП

Наименование группы	Исследуемые дозы мелиттина и очищенного ЯП, мг/кг	Разрешающие дозы мелиттина и очищенного ЯП, мкг / 0,1 мл	Средний диаметр пятен, окрашенный красителем синим Эванса, см
Морские свинки, сенсibilизированные мелиттином, разрешение мелиттином	0,3	12,5	$0,27 \times 0,30 \pm 0,04 \times 0,02$
		25	$0,32 \times 0,35 \pm 0,05 \times 0,05$
		50	$0,40 \times 0,42 \pm 0,05 \times 0,05$
		100	$0,41 \times 0,44 \pm 0,04 \times 0,06$
Морские свинки, сенсibilизированные очищенным ЯП, разрешение мелиттином	0,6	12,5	$0,31 \times 0,34 \pm 0,04 \times 0,05$
		25	$0,36 \times 0,43 \pm 0,05 \times 0,06$
		50	$0,42 \times 0,45 \pm 0,05 \times 0,06$
		100	$0,51 \times 0,60 \pm 0,05 \times 0,04$
Морские свинки, сенсibilизированные очищенным ЯП, разрешение очищенным ЯП	0,6	12,5	$0,50 \times 0,54 \pm 0,04 \times 0,06$
		25	$0,62 \times 0,68 \pm 0,07 \times 0,10$
		50	$0,76 \times 0,88 \pm 0,08 \times 0,08$
		100	$0,98 \times 1,14 \pm 0,10 \times 0,13$



в/к введения мелиттина были незначительно меньше, чем у морских свинок, сенсibilизированных ЯП, после разрешения реакции АКА мелиттином.

Проведено также исследование сыворотки крови 16 пациентов с аллергией к ЯП по определению уровней sIgE к ЯП и мелиттину, определяемых по оптической плотности, с использованием набора фирмы Dr. Foote (Германия). Получены следующие результаты: у 5 пациентов уровень sIgE к ЯП составил  $0,765 \pm 0,058$  OD (3 класс), уровень sIgE к мелиттину —  $0,169 \pm 0,037$  OD (1 класс), уровни sIgE к ПЯ и мелиттину в сыворотке крови 11 пациентов составили  $0,236 \pm 0,043$  OD (2 класс) и  $0,078 \pm 0,026$  OD (0 класс) соответственно. Результаты представлены на рисунке 4.

Проведенные исследования свидетельствуют о слабых аллергенных свойствах мелиттина по сравнению с ЯП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изученные показатели динамики увеличения массы тела различных животных в восстановительном периоде при воздействии различных доз мелиттина, выраженное токсическое воздействие  $0,25 LD_{50}$  в сравнении с дозой  $0,1 LD_{50}$ , а также низкий уровень содержания специфических IgE в крови животных, сенсibilизированных мелиттином, в сравнении с уровнем исследуемых антител при сенсibilизации ЯП, небольшие значения средних диаметров окрашенных пятен у морских свинок, сенсibilизированных мелиттином, после в/к введения указанного белка, наличие низкого уровня специфических IgE в крови пациентов с инсектной аллергией к яду пчел свидетельствуют о наличии у мелиттина выраженных токсических свойств, но слабых аллергенных, что указывает на нецелесообразность использования исследуемого пептида в составе противоаллергических препаратов. Наличие доказанного токсического эффекта мелиттина позволяет сделать вывод о целесообразности применения исследуемого белка с выраженными цитотоксическими свойствами в составе препаратов для лечения онкопатологии, заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также препаратов с антибактериальной направленностью.

## Литература

1. Гушин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым М.: Фармарус Принт; 2003. [Gushchin I.S., Chitaeva V.G. Insect Allergy. M.: Farmarus Print; 2003 (in Russ.).]
2. Швец С.М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых. Российский аллергологический журнал. 2004;3:9–18. [Shvets S.M. Allergic reactions to the poison of stinging insects. Russian Allergological Journal. 2004;3:9–18 (in Russ.).]
3. Antonicelli L., Bilo M.B., Bonifazi F. Epidemiology of hyme-noptera allergy. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2002;2:341–346.
4. Bilo M.B., Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008;8:330–337.
5. Шабанов Д.В., Мартынов А.И., Федоскова Т.Г. и др. Проблема аллергии к жалящим насекомым в условиях мегаполиса: распространенность, патогенетическое лечение. Сборник материалов IX Международного симпозиума «Экология человека и медико-биологическая безопасность населения». Франтишковы Лазне, 25 октября — 1 ноября 2014 г. [Shabanov D.V., Martynov A.I., Fedoskova T.G. et al. The

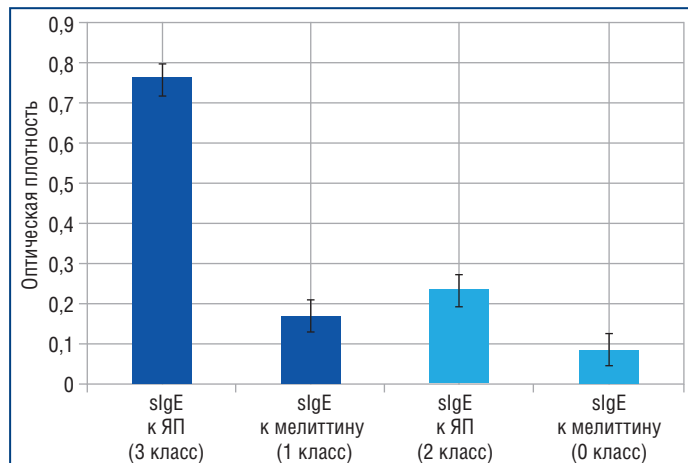


Рис. 4. Уровни sIgE к ЯП и мелиттину в сыворотке крови пациентов с аллергией к ЯП

problem of allergy to stinging insects in a megacity: Prevalence, Pathogenetic treatment. Proceedings of the IXth International Symposium "Human Ecology and Medical and Biological Safety of the Population". Františkovy Lázně, October 25 — November 1, 2014 (in Russ.).

6. Radauer C., Nandy A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. Allergy. 2014;69:413–419.
7. Brown T.C. Reactions to honeybee stings: an allergic prospective. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2013;13:365–371.
8. Гушин И.С., Читаева В.Г. Повышенная чувствительность к насекомым. Итоги науки и техники. Иммунология. 1987;16:49–99. [Gushchin I.S., Chitaeva V.G. Hypersensitivity to insects.. Collection: Results of science and technology. Immunology. 1987;16:49–99 (in Russ.).]
9. Гушин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к жалящим насекомым. Терапевтический архив. 1987;1:111–118. [Gushchin I.S., Chitaeva V.G. Allergy to stinging insects. Therapeutic archive. 1987;1:111–118 (in Russ.).]
10. Levin I.W. Vibrational studies of model membrane-melittin interactions. Insect poisons, allergens and other invertebrate. Ed. Tu A.T., Dekker M. Inc. New York, Basel. 1983;2:87–105.
11. Talbot J.C., Bernard E., Maurel J.P. et al. Melittin — phospholipid interactions: binding of the mono- and tetrameric form of this peptide and perturbations of the thermotropic of bilayers. Toxicon. 1982;20(1):199–202.
12. Iwadate M., Asakura T., Williamson M.P. The structure of the melittin tetramer at different temperatures-an NOE-based calculation with chemical shift refinement. Eur. J. Biochem. 1998;257(2):479–487.
13. Domitas E.M., Hider R.C. Honey bee venom. Bee Wored. 1987;68(2):51–70.
14. Kreil G., Kreil-Kiss G. The isolation of N-formyllysine from a polypeptide present in the bee venom. Biochem Biophys Res Commun. 1967;27:275–280.
15. Alqarni A.M., Ferro V.A., Parkinson J.A. et al. Effect of Melittin on Metabolomic Profile and Cytokine Production in PMA-Differentiated THP-1 Cells. Vaccines (Basel). 2018;6(4):72.
16. RU Патент № 2279888. Аллергоид из яда пчел для аллерген-специфической иммунотерапии больных с аллергическими реакциями на ужаление пчелами и способ его получения. Федосеева В.Н., Орлова И.А., Мартынов А.И., Федоскова Т.Г. Дата публикации: 17.11.2004. [Patent No. 2279888. An Allergoid from bee venom for allergen-specific immunotherapy of patients with allergic reactions to bee sting and a method for its preparation. Fedoseeva V.N., Orlova I.A., Martynov A.I., Fedoskova T.G. Publication date: 17.11.2004 (in Russ.).]
17. RU Патент 2010 130 532 А. Аллергены и аллергоиды из пчелиного яда. Мистрелло Д., Ронкароло Д., Дзанони Д., Фаланджи П. Аллергены и аллергоиды из пчелиного яда. Дата публикации: 27.01.2012. [Patent 2010 130 532 А. Allergens and allergoids from bee venom. Mistrello D., Roncarolo D., Zanoni D., Falanji P. Allergens and allergoids from bee venom. publication date: 27.01.2012 (in Russ.).]
18. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasiliev A.N. et al. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. M.: Grief and K; 2012 (in Russ.).]

# Современные лечебно-диагностические инструменты оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом. Алгоритм комплексной терапии

К.м.н. Э.В. Чурюкина<sup>1</sup>, д.м.н. О.П. Уханова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь

<sup>3</sup>ГБУЗ СК «СККБ», Ставрополь

## РЕЗЮМЕ

Проведение дополнительных диагностических тестов стало важным не только в оториноларингологии, неврологии, психиатрии, но и в аллергологии. Данная статья посвящена оценке функции обоняния у пациентов с назальной обструкцией, страдающих тяжелым аллергическим ринитом (АР). Впервые описано комплексное применение трех доступных инструментов для оценки дисфункции обоняния и заложенности носа у пациентов в рутинной практике врача аллерголога-иммунолога до и после лечения АР. С этой целью применяют портативный измеритель пикового потока вдоха через нос (ППВН), UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test — тест Пенсильванского университета «Исследование качественного распознавания запахов»), тест с комбинированным деконгестантом и антигистаминным препаратом 2-го поколения (Фринозол). Точная оценка нарушений функции обоняния у наших пациентов очень важна до и после применения консервативных, болезнь-модифицирующих и хирургических методов лечения. Результаты использования ППВН, UPSIT и теста с Фринозолом помимо количественной оценки нарушений обоняния демонстрируют влияние процедур оценки степени назальной обструкции на эффективность лечения, а также объективное улучшение дыхательной функции носа во время терапии.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, назальная обструкция, anosmia, оценка обоняния, UPSIT, пиковый поток вдоха через нос.

**Для цитирования:** Чурюкина Э.В., Уханова О.П. Современные лечебно-диагностические инструменты оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом. Алгоритм комплексной терапии. РМЖ. 2020;12:56–60.

## ABSTRACT

Modern medical and diagnostic tools for assessing nasal function and olfactory disorders in patients with allergic rhinitis. Complex therapy algorithm

E.V. Churyukina<sup>1</sup>, O.P. Ukhanova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol

<sup>3</sup>Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol

Additional diagnostic tests have become important not only in otorhinolaryngology, neurology, psychiatry, but also in allergology. This article is devoted to the evaluation of olfactory function in patients with nasal obstruction and severe allergic rhinitis. A comprehensive application of three available tools for assessing olfactory dysfunction and nasal congestion in patients was described for the first time in the routine practice of an allergist-immunologist before and after therapy of allergic rhinitis. These tools include: portable PNIF (Peak Nasal Inspiratory Flow measurement) meter, UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test — «Qualitative smell evaluation analysis» test), combined decongestant with second generation antihistamine (Frinosol). Accurate evaluation of olfactory function disorders among our patients is very important before and after conservative, disease modifying and surgical treatment methods. Combined use of the PNIF, UPSIT and Frinosol results, in addition to detecting quantitative evaluation concerning olfactory disorders, demonstrates the impact of nasal obstruction assessment procedures on clinical results, as well as the objective achievement in nasal respiratory function improvement during therapy.

**Keywords:** allergic rhinitis, nasal obstruction, anosmia, olfactory assessment, UPSIT, Peak Nasal Inspiratory Flow.

**For citation:** Churyukina E.V., Ukhanova O.P. Modern medical and diagnostic tools for assessing nasal function and olfactory disorders in patients with allergic rhinitis. Complex therapy algorithm. RMJ. 2020;12:56–60.

## ВВЕДЕНИЕ

Заложенность носа (обструкция) является одним из основных симптомов аллергического ринита (АР) среднетяжелого и тяжелого течения. Снижение обоняния или anosmia характерны для тяжелого АР и способствуют ри-

ску развития бронхиальной астмы у таких больных [1–3]. Однако данные симптомы отмечаются и при других заболеваниях, перечень которых аллерголог и оториноларинголог исключают одновременно при междисциплинарном взаимодействии. К таким заболеваниям относятся: инфекцион-

ный ринит; ринит, обусловленный аномалиями внутриносовых анатомических структур, полипозный риносинусит; неинфекционный неаллергический ринит (НАР), лекарственно-индуцированный НАР (вследствие применения нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и деконгестантов); гормональный НАР (связанный с беременностью, половым созреванием, менструальным циклом, приемом контрацептивов, акромегалией, гипотиреозом); ринит пожилых людей (атрофический) и др. [4]. Оценка назальной обструкции и обонятельной дисфункции в качестве дополнительной информации о степени тяжести заболевания традиционно возлагается на оториноларинголога. Однако не все ЛОР-врачи располагают временем и технической возможностью проводить функциональные тесты (отсутствие риноманометра и обонятельных тестов в медицинском учреждении). Мы решили представить наш опыт работы с вышеперечисленными функциональными тестами в качестве дополнительных рутинных инструментов для работы аллергологов-иммунологов в надежде на то, что он будет использоваться коллегами в сложных клинических случаях не только для дифференциальной диагностики заболевания носа, но и для объективной оценки эффективности проводимой терапии АР.

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

*Цель исследования:* комплексное использование трех дополнительных инструментов оценки назальной обструкции и дисфункции обоняния (UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test — тест Пенсильванского университета «Исследование качественного распознавания запахов»), измерение пикового потока вдоха через нос (ППВН)) и тест с использованием комбинации топического деконгестанта и неседативного антигистаминного препарата (АГП)) в специализированном аллергологическом обследовании пациентов, страдающих среднетяжелым и тяжелым АР.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 47 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст —  $31,2 \pm 2,7$  года), из них женщин — 24 (51,06%), мужчин — 23 (48,94%), с АР среднетяжелого (16 человек) и тяжелого течения (31 человек). У всех пациентов отмечалась мультисенсibilизированность к бытовым, пыльцевым, грибковым и эпидермальным аллергенам. Диагностика аллергии проводилась путем определения специфических IgE методами ИФА (иммуноферментный анализ) и ImmunoCap ISAC.

Основные причины повторной обращаемости пациентов за специализированной помощью к аллергологу-иммунологу — отсутствие контроля над симптомами ринита, сомнения относительно точности диагноза и дифференциальная диагностика. Следует отметить, что большинство пациентов обратились на прием в период обострения АР, они предварительно получали системную терапию АГП. Помимо стандартных общеклинических исследований и консультации ЛОР-врача были проведены функциональные тесты для оценки назальной обструкции и UPSIT [5, 6]. Оценка степени назальной обструкции проводилась врачом аллергологом-иммунологом с помощью прибора In-Check Nasal (SensoNics International, США) [7] и препарата Фринозол (рис. 1). С помощью In-Check Nasal выполнялось



Рис. 1. Измеритель потока вдоха через нос In-Check Nasal

объективное измерение ППВН до применения препарата Фринозол и после его применения — с целью исследования реверсивности назальной обструкции на фоне местного применения интраназального деконгестанта в сочетании с АГП (фенилэфрин + цетиризин). Исходный диапазон ППВН (до применения препарата Фринозол) измеряется в спектре от 30 до 370 л/мин. Исследование проводится индивидуально, по полученному лучшему результату из 3 показаний после поочередных форсированных вдохов пациента через нос с разницей в 2 мин. После инсуффляции Фринозола по 2 впрыскивания в каждый носовой ход повторное измерение ППВН проводится через 20 мин в той же последовательности.

UPSIT позволяет определить обонятельную дисфункцию у человека. Он является «золотым стандартом» среди тестов для распознавания запахов, имеет низкий уровень погрешности —  $\pm 5$  л/мин (надежность теста  $r=0,94$ ). Тест разработан в 1980 г. Ричардом Доти и переведен на 40 языков [6, 7]. UPSIT основан на сравнительной способности людей распознавать запахи на надпороговом уровне. Он состоит из 4 тестовых буклетов по 10 страниц каждый. На каждой странице внизу справа расположена микрокапсулированная подушечка с кристаллами аромата. Пациент простым карандашом скарифицирует поверхностный слой подушечки, нюхает ее и указывает на один из 4 вариантов ответов (названий ароматов), перечисленных на каждой странице. Требуется ответ даже в случае отсутствия запаха (тест с принудительным выбором). Общий индекс обоняния определяется в баллах. Общая оценка испытуемого проводится по 40 пунктам с помощью специальных ключей. 19–30 баллов в результате тестирования оцениваются как гипосмия, менее 18 баллов — как полная функциональная anosmia, 30–40 баллов — как нормосмия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вышеперечисленные инструменты были просты и доступны, их использование на приеме занимало небольшое количество времени, нравились пациентам благодаря вовлеченности в исследование и объективности полученных данных. У всех пациентов по результатам исследования была выявлена anosmia — общий индекс обоняния по UPSIT составил 11,9 балла (95% ДИ 8,5–15,4 балла). Исходные показатели назальной обструкции у пациентов с АР варьировали от 50 до 120 л/мин (95% ДИ 85–110 л/мин), что свидетельствует о среднетяжелой и тяжелой степени

заложенности носа (норма — от 150 до 370 л/мин). Наиболее часто (до 75%) пациенты идентифицировали следующие одоранты: бензин, дым, мята, апельсин, лайм и арбуз. Наименее узнаваемыми (не более 25%) были запахи клубники, шоколада, сыра чеддер, розы, имбиря и травы. Таким образом, пациенты определяли наиболее сильные и знакомые запахи. Более нежные и редко встречающиеся в повседневной жизни ароматы пациенты не идентифицировали.

Реверсивность назальной обструкции через 20 мин использования препарата Фринозол составила прирост от 35 до 50 л/мин, увеличив таким образом воздушный поток вдоха через нос от 85 до 170 л/мин. Улучшение показателей после использования назального спрея Фринозол объясняется его фармакологическими свойствами (сочетание фенилэфрина и цетиризина). Фенилэфрин —  $\alpha_1$ -адреномиметик, при местном применении оказывает селективное умеренное сосудосуживающее действие за счет стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов, расположенных в сосудах; мало влияет на  $\beta$ -рецепторы сердца. Обладая мягким вазоконстрикторным эффектом (длительность — до 6 ч), не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носовой полости и реже провоцирует развитие «синдрома рикошета» [8]. С учетом особенностей патогенетического механизма воспаления при АР, включающего выброс биологически активных медиаторов и высвобождение гистамина, целесообразно применение препаратов, блокирующих данные эффекты и оказывающих противовоспалительное действие. К таким препаратам относят АГП 2-го поколения, эффективность которых при патологии носа представлена в метаанализах и рандомизированных клинических исследованиях [9–11]. Одним из АГП 2-го поколения является хорошо известный селективный блокатор  $H_1$ -гистаминовых рецепторов цетиризин, представляющий собой карбоксилированный метаболит гидроксизина. Препарат обладает антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным эффектом. Последний заключается в снижении хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов; уменьшении экспрессии адгезивных молекул на мембране эозинофилов; угнетении экспрессии ICAM<sub>1</sub> на эндотелиальных клетках, что приводит к торможению миграции клеток-эффекторов в зону аллергического воспаления. Противовоспалительный эффект цетиризина проявляется также в подавлении IgE-опосредованной активации тромбоцитов и выделения цитотоксических биоактивных медиаторов [9–11].

Так, в ряде работ были представлены доказательства эффективности интраназального применения цетиризина у пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР). В этих работах также проводилось сравнение спрея и таблетированной формы цетиризина. При одинаковой эффективности обеих лекарственных форм цетиризина в отношении назальных и глазных симптомов при САР в ответ на провокацию аллергена только интраназальное введение цетиризина подавляло экссудацию плазмы в слизистой носа [8, 12]. Эффективность интраназального 0,125% цетиризина в сравнении с плацебо в отношении назальных симптомов (обструкции, ринореи, чихания, anosмии) показана в исследовании 360 пациентов с круглогодичным АР (КАР) [8, 13].

Применение топического цетиризина предопределяет безопасность и успех лечения, поскольку препарат доставляется непосредственно в очаг воспаления, в частности

в полость носа, хорошо переносится больными, позволяет избежать возможных осложнений системной терапии [8]. При этом, согласно общепринятой ступенчатой стратегии лечения АР [4], применение сосудосуживающих средств при АР допускается при обязательном назначении неседативных АГП — топических (интраназальных) или системных. Фиксированная комбинация агониста  $\alpha_1$ -адренорецепторов и блокатора гистаминовых  $H_1$ -рецепторов 2-го поколения уменьшает проницаемость капилляров, предотвращая развитие отека слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Быстрое уменьшение отека слизистой оболочки полости носа является основой терапии АР, обеспечивая хороший доступ к слизистой топическим глюкокортикостероидам (ГКС). Фринозол включен в действующие рекомендации Минздрава России по лечению АР в качестве стартовой терапии у взрослых для быстрого снятия симптомов АР [15], входит в алгоритм комплексной терапии АР.

## АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АР

Врачи должны руководствоваться алгоритмом комплексной терапии АР, рекомендованным основными согласительными документами: программой ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму) 2019, Консенсусом PRACTALL (Pharmacotherapy Recommendations for Children — Рекомендации по фармакотерапии для детей) 2015, EAACI / WAO (European Academy of Allergy and Clinical Immunology / World Allergy Organization — Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов / Всемирная организация аллергологов) 2020, Национальными рекомендациями 2019, РАДАР 2015 (Рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините). Учитывая данные рекомендации, мы используем следующий алгоритм назначений нашим пациентам с АР. Первоначально оцениваем критерии за предшествующие 4 нед. Для этого используем вышеуказанные UPSIT, оценку ППВН, тест с Фринозолом, а также визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), интегральный индекс симптомов, оцениваем качество жизни пациентов.

ВАШ представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния АР на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 100, где 0 — это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 — максимально выраженные проявления болезни. Далее расстояние до вертикальной черты измеряется в миллиметрах и выражается в баллах. Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше — о неконтролируемом течении АР [4].

Интегральный индекс симптомов позволяет оценить клинические признаки АР по тяжести в баллах от 0 до 3: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 балл — очевидный, но слабовыраженный и легко переносимый симптом; 2 балла — умеренно выраженный симптом, доставляющий неудобство, но хорошо переносимый пациентом; 3 балла — симптом заболевания переносится тяжело, может быть препятствием к выполнению ежедневных обязанностей или сопровождаться нарушением сна. Далее суммируют полученные баллы для всех 8 симптомов: назальных и неназальных (максимальный балл — 24) [4]. Назальные симптомы АР оценивают по TNSS (Total Nasal Symptom

Score, Шкала общих назальных симптомов), учитывая степень выраженности каждого из 4 назальных симптомов: затруднение носового дыхания, ринорея, чихание, зуд в носу. Неназальные симптомы АР оценивают по TNNSS (Total Non Nasal Symptom Score, Шкала общих неназальных симптомов), учитывая степень выраженности каждого из 4 неназальных симптомов: зуд / жжение глаз, покраснение глаз, слезотечение, зуд ушей или неба [4].

Оценка качества жизни при АР осуществляется с помощью валидизированного опросника RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire — Опросник качества жизни при риноконъюнктивите), учитывающего функциональные проблемы, с которыми сталкиваются больные с АР в своей повседневной жизни (физические, эмоциональные, социальные и профессиональные). Опросник включает 28 вопросов, объединенных в 7 разделов. Показатели по каждому вопросу оцениваются по шкале ухудшения от 0 до 6, где более высокие показатели (максимальное количество баллов — 168) отражают более существенное ухудшение качества жизни [4].

Активность аллергического процесса оценивают по уровню эозинофилов в назальном секрете (риноцитограмма) [4, 16].

С учетом вышесказанного любое отклонение от нормы расцениваем как потерю контроля симптомов АР [4]. При этом необходимо перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем назначать либо усиливать терапию [4].

При этом потеря контроля симптомов АР означает использование симптоматических средств или средств скорой помощи, которыми, согласно современным рекомендациям, в случае АР являются сосудосуживающие средства (деконгестанты), назначаемые при нарушении носового дыхания [4].

## РОЛЬ И МЕСТО ДЕКОНГЕСТАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ АР

Прежде чем ответить на этот вопрос, выясним, что происходит со слизистой верхних дыхательных путей при АР.

Слизистая носа здорового человека (рис. 2А) покрыта мерцательным эпителием, его реснички образуют сплошной «ковер», на который оседает пыль (в т. ч. патогены, аллергены и т. д.), она благодаря мерцанию ресничек изгоняется из носовой полости (при этом частицы от 8 мкм и более оседают на слизистой, 2–3 мкм — изгоняются до 50%, около 0,5 мкм — элиминируются полностью) [17]. Тем самым мерцательный эпителий, наряду с назальным секретом (секрет слизистых желез — *glandulae nasi*, имеет рН  $7,4 \pm 0,3$ ) составляющий так называемый мукоцилиарный аппарат, представляет собой первую линию защиты слизистой от патогенов [17]. Слизистая полости носа при АР (рис. 2В) бледная, отечная, рыхлая, активность ресничек снижена, выступающие участки слизистой содержат отечную жидкость [15, 17]. Отек и гиперемия слизистой способствуют внедрению аллергенов в подслизистый слой, где они связываются с тучными клетками, запуская каскад аллергических реакций. При этом избыток назального секрета, снижение его вязкости и эластичности уменьшают биение ресничек мерцательного эпителия, оно осуществляется неэффективно и не сопровождается перемещением разжиженного поверхностного слоя носового секрета [15, 17]. При этом отмечается увеличение экспозиции на поверхности слизистой оболочки полости носа микроорганизмов,

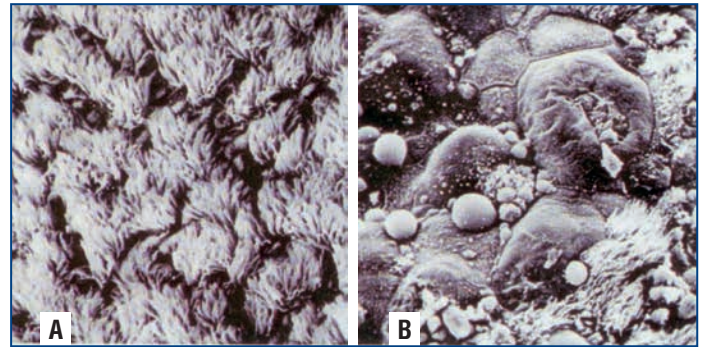


Рис. 2. Фото слизистой носа здорового человека (А) и морфологические изменения слизистой носа при аллергическом рините (В)

аллергенов и поллютантов. Именно поэтому, используя деконгестанты в качестве «скоромоющего» средства, мы достигаем следующих эффектов: уменьшение отека, нормализация дренажа соустьев пазух носа, восстановление мукоцилиарного клиренса, улучшение доставки лекарственного средства и ускорение эффекта, приостановление аллергической реакции [15].

Согласно рекомендациям деконгестанты при АР используются только в сочетании с неседативными АГП (оральными или назальными) [4, 18, 19]. В связи с этим удобно использовать комбинированные формы, содержащие одновременно 2 компонента (деконгестант + неседативный АГП), например Фринозол (цетеризин + фенилэфрин). Назначаются не более чем на 7–10 дней.

Для достижения контроля симптомов заболевания предлагается терапия, состоящая из 4 ступеней (step by step) [4, 18, 19]. Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР.

Принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии / переходе на ступень вверх (step up) при отсутствии контроля симптомов АР и уменьшении объема терапии / переходе на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [4, 18, 19]. Клиническая оценка результатов терапии при персистирующем АР (ПАР) осуществляется через 2 нед. [4, 18, 19]. Как правило, начинаем с 1-й ступени, где назначаются неседативные АГП (оральные или топические), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны. Если контроль достигнут, можно оставаться на этой ступени столько, сколько необходимо. При этом оптимальные рекомендации могут быть представлены в виде алгоритма: Фринозол 1 спрей-доза в каждый носовой ход 1 р/сут в течение 7 дней, далее переход на неседативные АГП (оральные или топические). Если не достигли контроля, то переходим на 2-ю ступень. Предпочтительными являются ингаляционные ГКС (например, мометазон фураат, в частности Нозефрин). Как правило, назначаем их сразу, минуя 1-ю ступень, при всех стадиях ПАР и при среднетяжелом и тяжелом интермиттирующем АР, в т. ч. САР. То есть возможно применение следующей схемы терапии: Фринозол 1 спрей-доза в каждый носовой ход 1 р/сут 7 дней в сочетании с Нозефрином 1 спрей-доза в каждый носовой ход 1 р/сут, далее переход на Нозефрин в качестве монотерапии. Если достигли контроля, то остаемся на этой ступени. Если нет, то переходим на 3-ю ступень: комбинация ингаляционных ГКС (например, Нозефрин) с неседативными АГП (оральные или топические), антаго-

нистами лейкотриеновых рецепторов. На этой стадии, как правило, достигаем контроля симптомов. Если нет, то переходим на 4-ю ступень, где при сохранении объема фармакотерапии 3-й ступени может быть рассмотрена биологическая терапия омализумабом (в случае сочетания тяжелого АР с бронхиальной астмой (в случае изолированного АР пока не одобрена), хирургическое лечение сопутствующей патологии верхних дыхательных путей либо — как «терапия отчаяния» — оральные ГКС [4, 16, 18, 19].

То есть наиболее эффективной группой лекарственных препаратов, оказывающих противовоспалительное действие, являются топические (интраназальные) ГКС: они обладают максимально выраженным противовоспалительным эффектом, блокируют как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции, а значит, практически все медиаторы воспалительного аллергического каскада [16].

Каковы же рекомендации по применению интраназального мометазона фууроата, в частности Нозефрина, при АР? Согласно инструкции показаниями к применению препарата являются: 1) САР или КАР у взрослых, подростков и детей с 2 лет; 2) острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в т. ч. пожилого возраста) и подростков с 12 лет в составе комплексной терапии; 3) острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и старше; 4) профилактическое лечение САР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за 2–4 нед. до предполагаемого начала сезона пыления); 5) полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет) [15, 16].

Подробнее хотелось бы остановиться на показании к профилактическому назначению интраназального мометазона фууроата при САР. Данный режим применения интраназального ГКС объясняется наличием так называемого «минимального персистирующего воспаления», т. е. признаков воспаления в слизистой верхних дыхательных путей (подтверждается биопсией) при отсутствии клинической манифестации симптомов АР [20]. Данное субклиническое воспаление возникает при минимальных уровнях концентрации причинно-значимой пыльцы в воздушной среде [20]. И если контролирующая воспаление фармакотерапия не назначается в этот момент, то при повышении концентрации пыльцы происходит лавинообразное нарастание клинической симптоматики. Если же терапия была назначена в этот период (за 1–2 нед. до предполагаемого обострения), то такое бурное развитие клинических симптомов не наблюдается либо они купируются [20].

С другой стороны, интересен еще один феномен — «эффект прайминга». Впервые он был описан J.T. Connell в 1968 г. и означает формирование специфической и неспецифической назальной гиперреактивности в результате множественных повторных контактов с аллергеном и развития аллергического воспаления [16, 21, 22]. То есть любые специфические (аллергены) и неспецифические триггеры (переохлаждение, эмоции, поллютанты) приводят к нарастанию симптомов АР за счет повышенной назальной гиперреактивности [22]. Таким образом, ингаляционные ГКС (например, Нозефрин) и другие препараты, используемые при САР, целесообразно отменять спустя 2–4 нед. после окончания сезона пыления [22] из-за наличия аллергического воспаления в слизистой оболочке носа в течение этого периода и «эффекта прайминга».

## Выводы

Таким образом, с учетом вышесказанного можем сделать следующие выводы:

1. UPSIT, оценка ППВН и тест с Фринозолом являются современными инструментами оценки нарушений назальной функции и дисфункции обоняния у пациентов с АР.
2. Оценка выраженности назальной обструкции и ее положительная реверсивность на 35–50 л/мин являются объективными количественными критериями тяжести течения АР и прогноза эффективности симптоматической терапии.
3. Нарушение обоняния до anosmического диапазона у пациентов с АР свидетельствует о его тяжелом течении и необходимости назначения полного объема фармакотерапии согласно 3–4-й ступени Федеральных клинических рекомендаций 2019 г. [4, 16–19].
4. Динамическое наблюдение за пациентами с использованием возможных дополнительных инструментов диагностики нарушений функции носа, на наш взгляд, является очень информативным, недорогим и доступным методом в практической аллергологии.
5. У больных САР следует проводить предсезонную профилактику, начиная лечение неседативными АГП, антагонистами лейкотриеновых рецепторов или ингаляционными ГКС за 1–2 нед. до начала активного сезона поллинииции (при появлении пыльцевых зерен в окружающем воздухе). При отсутствии пыльцевого мониторинга необходимо начинать лечение при первых симптомах САР. Продолжать лечение САР следует в течение всего периода цветения «аллергенных» растений и рекомендовать отмену препаратов через 2–4 нед. после окончания поллинииции [22].

## Благодарность

Авторы благодарят компанию АО «Вертекс» за предоставление интраназального спрея Фринозол.

## Литература

1. Chen K.W., Maruscic L., Tamas P.T. et al. Ragweed pollen allergy: burden, characteristics, and management of an imported allergen source in Europe. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3–4):163–180. DOI: 10.1159/000487997.
2. Becker M., Reuter S., Friedrich P. et al. Genetic variation determines mast cell functions in experimental asthma. *J Immunol.* 2011;186:7225–7231.
3. Ishida A., Ohta N., Koike S. et al. Overexpression of glucocorticoid receptor-beta in severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37:584–588.
4. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2019. [Federal clinical guidelines. Allergic rhinitis. 2019 (in Russ.).]
5. Rawal S., Hoffman H.J., Honda M. et al. The Taste and Smell Protocol in the 2011–2014 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Test–Retest Reliability and Validity Testing. *Chemosens Percept.* 2015;8(3):138–148. DOI: 10.1007/s12078-015-9194-7.
6. Doty R.L., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984;32:489–502.
7. Ellis A.K., Soliman M., Steacy L. et al. The Allergic Rhinitis — Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):16. DOI: 10.1186/s13223-015-0082-0.
8. Карпищенко С.А., Ушакова С.Е., Фридман И.Л. и др. Результаты открытого рандомизированного активно-контролируемого исследования эффективности и безопасности нового лекарственного препарата Фринозол спрей назальный (фенилэфрин + цетиризин) у пациентов с острой респираторной инфекцией. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(5):61–67. [Karpishchenko S.A., Ushakova S.E., Fridman I.L. et al. Results of an open, randomized, actively controlled study of the effectiveness and safety of the new drug Phrinazol nasal spray (Phenylephrine+Cetirizine) in patients with acute respiratory infection. *Vestnik otorinolaringologii.* 2019;84(5):61–67. DOI: 10.17116/otorino20198405161 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Корь у взрослых в период эпидемического неблагополучия. Ретроспективное исследование

Профессор Г.А. Харченко, к.м.н. О.Г. Кимирилова

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** корь — антропонозная воздушно-капельная инфекция с высокой восприимчивостью во всех возрастных группах населения. За 6 мес. 2019 г. в 64 регионах России зарегистрирован 3251 случай кори, что свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации по этой патологии.

**Цель исследования:** установить клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых в Астраханской области (АО) в период эпидемического неблагополучия.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ эпидемиологических данных, основных симптомов и частоты их встречаемости (в зависимости от периода и степени тяжести болезни) у 382 больных корью в возрасте от 18 до 60 лет за период с января 2013 по июль 2019 г.

**Результаты исследования:** установлено, что из 382 взрослых, заболевших корью, не было привито против кори 64 (17%), у 85 (22%) прививочный анамнез установить не удалось, у 8 (2%) был отказ от вакцинации. Корь у взрослых всех возрастных групп (привитых и непривитых) протекала типично, с преобладанием среднетяжелых форм у 85% больных. Пятна Филатова — Коплика определялись у 32%, этапное появление пятнисто-папулезной сыпи — у 100%, а пигментация — у 81% пациентов. Гладкое течение кори отмечалось у 208 (54%) больных. Причинами негладкого течения заболевания являлись: бронхит у 64 (16%) больных, пневмония — у 12 (3%). Обострение сопутствующих соматических заболеваний зафиксировано у 98 (25%) пациентов. Предварительными диагнозами у 236 пациентов в продромальном периоде кори являлись: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) — у 78 (33%), корь — у 158 (67%); в периоде высыпания (146 пациентов): корь — у 124 (85%), краснуха — у 5 (3,4%), ОРВИ, токсико-аллергическая реакция — у 15 (10,3%), инфекционный мононуклеоз — у 2 (1,3%) больных.

**Выводы:** в возрастной структуре заболевших корью в АО превалирует население в возрасте от 18 до 29 лет. Доля серонегативных лиц в индикаторных группах населения АО в 2013–2018 гг. составляла от 15,7% до 23,8%. Регистрация заболеваемости корью у взрослых, вакцинированных и ревакцинированных против кори, может быть связана со снижением поствакцинального иммунитета. Все это свидетельствует о необходимости проведения дополнительных ревакцинаций против кори.

**Ключевые слова:** корь, взрослые, эпидемиология, заболеваемость, клиника, вакцинация.

**Для цитирования:** Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Корь у взрослых в период эпидемического неблагополучия. Ретроспективное исследование. РМЖ. 2020;12:61–64.

## ABSTRACT

Measles in adults during epidemic ill-being: retrospective study

G.A. Kharchenko, O.G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan

**Background:** measles is an anthroponous airborne infection with a high susceptibility in all age groups of the population. For 6 months of 2019, 3251 cases of measles were registered in 64 regions of Russia, which indicated a tense epidemic situation of measles.

**Aim:** to establish the clinical and epidemiological patterns of measles in adults in Astrakhan region (AR) during epidemic ill-being.

**Patients and Methods:** epidemiological data, main symptoms and incidence depending on the period and severity of the disease were analyzed in a retrospective study (this study included 382 patients with measles (aged 18 to 60 years) for the period from January 2013 to July 2019).

**Results:** it was found that 64 of 382 patients (17%) were not vaccinated against measles, 85 of 382 (22%) had no vaccination history, and 8 of 382 (2%) refused vaccination. Measles in adults of all age groups (vaccinated and unvaccinated) occurred typically with a predominance of moderate degree in 85% of patients. Koplik's spots were detected in 32%, stage manifestation of maculopapular rash — in 100%, and pigmentation — in 81% of patients. Mild course of measles was observed in 208 (54%) patients. The causes of moderate course were bronchitis (in 64 patients (16%)) and pneumonia (in 12 patients (3%)). Exacerbation of concomitant somatic diseases was recorded in 98 (25%) patients. Preliminary diagnoses in 236 patients during the subclinical period of measles were the following: acute respiratory viral infection (ARVI) — in 78 (33%), measles — in 158 (67%); during the rash period (146 patients) — measles in 124 (85%), rubella — in 5 (3.4%), ARVI, toxic and allergic reaction — in 15 (10.3%), infectious mononucleosis — in 2 (1.3%) patients.

**Conclusions:** the population with measles aged 18 to 29 years dominates in AR. The share of seronegative individuals in the indicator groups of AR population in 2013–2018 was from 15.7% to 23.8%. Registration of measles in adults (vaccinated and revaccinated) might be associated with a decrease in post-vaccination immunity. All this indicates the need for additional revaccination against measles.

**Keywords:** measles, adults, epidemiology, incidence, clinical picture, vaccination.

**For citation:** Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Measles in adults during epidemic ill-being: retrospective study. RMJ. 2020;12:61–64.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по кори как в странах Европы, так и в РФ остается неблагоприятной [1–3]. После вспышки кори в России в 2011–2014 гг. отмечалась стабилизация заболеваемости со снижением интенсивного показателя с 1,6 до 0,5 на 100 тыс. населения [4, 5]. По данным Роспотребнадзора, с января 2019 г. в ряде регионов России вновь отмечается рост заболеваемости корью.

Корь — антропонозная воздушно-капельная инфекция с высокой восприимчивостью во всех возрастных группах населения. У взрослых корь чаще протекает тяжело, с осложнениями, развитием атипичных форм болезни (стертой, геморрагической, гипертоксической) [6–8]. Рост заболеваемости корью в России в 2011–2014 гг. отмечался при охвате прививками против кори 97% детей и 97–99% лиц в возрасте от 18 до 35 лет. Во многих регионах РФ число вакцинированных детей и взрослых против кори составило 93–94%, а ревакцинированных — от 14,9% до 70% [5, 9]. Исследования последних лет свидетельствуют, что корь во всех возрастных группах населения (как у привитых, так и непривитых) протекает типично [10–12], а основными причинами роста заболеваемости являются наличие восприимчивых лиц, поздняя диагностика болезни как следствие недостаточной настороженности врачей к возможности заболевания корью взрослых, наличие клинических особенностей болезни у них [8, 13, 14].

**Цель исследования:** выявить клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослого населения Астраханской области (АО) за период с января 2013 г. по июль 2019 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ эпидемиологических данных, основных симптомов и частоты их встречаемости (в зависимости от периода и степени тяжести болезни) у 382 больных корью в возрасте 18–60 лет за период с января 2013 по июль 2019 г. У 278 (73%) диагноз кори был установлен амбулаторно, у 104 (27%) больных — в стационаре и подтвержден результатами иммуноферментного анализа (ИФА) (обнаружение IgM). Дополнительное исследование по определению специфических IgG в парных сыворотках крови у больных корью не проводилось. *Источники информации:* данные Роспотребнадзора по АО, 104 истории болезни пациентов, лечившихся в ГБУЗ АО «ОИКБ им. А.М. Ничоги» (г. Астрахань), амбулаторные карты больных корью, протоколы учета эпидемиологических данных и физикального обследования больных в амбулаторных условиях.

Всем больным проводились исследования общего и биохимического анализов крови, показателей системы гемостаза (по показаниям) и др. в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным корью.

*Этическая экспертиза.* Заключение этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

*Статистическая обработка* данных проводилась с использованием пакета Statistica 6 (StatSoft. Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Сравнение количественных показателей в 3 группах (легкая, среднетяжелая и тяжелая формы кори) выполнено с применением дисперсионного анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2013 г. по июль 2019 г. среди взрослого населения АО было зарегистрировано 382 случая кори, что составляло 49% от общего числа — 776 заболевших корью в регионе. Максимальная заболеваемость корью среди взрослых отмечалась в 2013–2014 гг. В последующем, в 2015–2018 гг. регистрировались спорадические случаи болезни. Показатель заболеваемости в эти годы снизился до 0,6 на 100 тыс. взрослого населения. С января 2019 г. в АО вновь отмечается рост числа заболевших корью и показателя заболеваемости до 17 на 100 тыс. населения (табл. 1), а у лиц в возрасте от 18 до 29 лет — до 95 на 100 тыс. населения этой возрастной группы.

Из 382 взрослых, заболевших корью, не было привито против кори 64 (17%) человека, а у 85 (22%) прививочный анамнез установить не удалось. Причинами этого могут являться некачественное оформление медицинских документов или их утеря, медицинские отводы. Отказ от вакцинации против кори имел место только у 8 (2%) больных корью.

За период исследования зафиксировано 2 очага внутрибольничного заражения корью с общим числом заболевших 25 человек (6 медицинских работников, 19 матерей по уходу за детьми). Очаги кори также были зафиксированы в 8 высших и средних учебных заведениях с общим числом заболевших 43 человека.

Заболеваемость корью в АО в течение 2013–2019 гг. обуславливалась циркуляцией вируса группы штаммов генотипа D8 и составляла, при официальном уровне охвата прививками, на декабрь 2018 г. у лиц в возрасте 18–35 лет 99,2%, у лиц 36–55 лет — 96,9%, в т. ч. имеющих ревакцинацию — 98,7% и 93,5% соответственно.

**Таблица 1.** Заболеваемость корью населения Астраханской области с января 2013 г. по июль 2019 г.

Показатель	Год						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число больных корью взрослых, абс. (%)	119 (55%)	215 (59%)	3 (25%)	0	5 (83%)	5 (45%)	35 (25%)
Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения	21,3	35,8	1,2	0	0,59	1,09	17,2
Показатель заболеваемости у взрослых на 100 тыс. взрослого населения	15,03	27,2	0,38	0	0,63	0,63	4,42
Количество непривитых и не имеющих сведений о прививках против кори от числа больных корью взрослых, абс. (%)	41 (34%)	90 (42%)	2 (66%)	0	4 (80%)	3 (60%)	9 (25%)



Мониторинг напряженности коллективного иммунитета на наличие антител к вирусу кори, проводившийся в индикаторных группах населения (19–23, 25–29, 30–35, 40–49 лет) у 600 человек, выявил в 2013 г. 15,7%, в 2016 г. — 21,7%, в 2017 г. — 23,8%, в 2018 г. — 16,8% серонегативных лиц и лиц с титром антител ниже защитного, что может быть связано с нарушениями правил вакцинации, снижением напряженности поствакцинального иммунитета и другими факторами. Критерием эпидемиологического благополучия по кори считается выявление в индикаторной группе не более 7% серонегативных лиц [5]. В нашем исследовании этот показатель находился в интервале от 15,7% до 23,8%, следствием чего являлся рост заболеваемости корью в АО в 2014 г. и 2019 г.

Контакт с больными корью был установлен у 188 (49%) пациентов. Заражение корью в результате контакта с больным ребенком отмечалось у 120 (31%), внутрибольничное заражение — у 25 (7%), в результате заноса кори в высшие и средние учебные заведения — у 43 (11%) больных.

Обратилось за медицинской помощью в течение 3 дней от начала болезни 236 (62%) заболевших, а 146 (38%) — на 4–5-й день болезни (в начале периода высыпания). Среди 382 больных корью легкая степень тяжести отмечалась у 38 (10%), среднетяжелая — у 325 (85%), тяжелая — у 19 (5%). На дому лечилось 278 (73%) больных, стационарно — 104 (27%). Клиническими показаниями к госпитализации являлись тяжелые формы кори у 19 (5%) больных, среднетяжелые формы — у 60 (16%), при наличии осложнений или сопутствующих хронических неинфекционных болезней (бронхолегочной системы, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и др.), риск обострения которых при любом остром инфекционном процессе высокий. По эпидемиологическим показаниям (независимо от степени тяжести) госпитализировались студенты, проживающие в общежитии — 25 (6%).

Основными симптомами катарального периода кори являлись симптомы общего инфекционного синдрома (лихорадка, головная боль, недомогание), гиперемия слизистых оболочек полости рта, ротоглотки и конъюнктивы глаз, слезотечение, светобоязнь (табл. 2). У 299 (78%) больных отмечался сухой кашель, в то время как клиника ларингита в виде грубого лающего кашля, осиплости голоса имела место только у 67 (17%) пациентов (табл. 2). Пятна Филатова — Коплика определялись у 121 (31%) больного и сохранялись до 2-го дня высыпания у 32 (8%) пациентов. У 58 (15%) отмечалась клиника энтерита (с частотой стула  $7,4 \pm 2,1$  раза и продолжительностью  $3,8 \pm 1,3$  дня) как одного из возможных симптомов кори и/или на фоне сопутствующей неинфекционной патологии кишечного тракта, что может влиять на частоту встречаемости диарейного синдрома при кори. Продолжительность катарального периода зависела от степени тяжести кори и находилась в интервале от  $3,5 \pm 1,6$  дня при легкой форме до  $6,9 \pm 1,7$  дня при тяжелой форме болезни (табл. 2).

В первые 2 дня высыпания катаральный синдром нарастал, а температура тела достигала фебрильных цифр. Появлялась сыпь с четко выраженной последовательностью высыпания (лицо, шея, верхняя часть туловища, затем вся поверхность туловища и проксимальные отделы рук, затем нижние конечности) со склонностью к слиянию на лице и туловище. Средняя продолжительность высыпания находилась в интервале от  $3,3 \pm 0,36$  до  $5,4 \pm 1,6$  дня. Пятнисто-папулезный характер сыпи имел место у 375 (98%) больных, в т. ч. с геморрагическим компонентом — у 96 (25%). У 7 (2%) больных с легкой формой кори отмечался мелкопятнистый

характер сыпи (табл. 2). Обратное развитие сыпи начиналось с 4-го дня после ее появления в том же порядке, сверху вниз, и заканчивалось пигментацией у 312 (81%) человек, шелуше-

**Таблица 2.** Характеристика основных симптомов кори у взрослых в зависимости от степени тяжести болезни

Клинический признак	Степень тяжести		
	легкая n=38	средне- тяжелая n=325	тяжелая n=19
Лихорадка, °С	37,4±0,2*	39,4±0,5	39,8±0,9
Продолжительность лихорадки, дней	1,8±0,6*	6,9±1,3	7,2±1,8
Конъюнктивит, абс. (%)	16 (42%)	296 (91%)	19 (100%)
Светобоязнь, абс. (%)	4 (10%)	212 (65%)	14 (73%)
Ринит, абс. (%)	12 (31%)	289 (89%)	19 (100%)
Ларингит, абс. (%)	8 (21%)	55 (17%)	4 (21%)
Сухой кашель, абс. (%)	26 (68%)	258 (79%)	15 (79%)
Увеличение лимфоузлов затылочной и подчелюстной групп, абс. (%)	4 (10%)	126 (38%)	9 (47%)
Пятна Филатова — Коплика, абс. (%)	5 (13%)	98 (30%)	18 (95%)
Продолжительность катарального периода, дней	3,5±1,6	4,9±1,3	6,9±1,7
Пятнисто-папулезный характер сыпи, в т. ч. с геморрагическим компонентом, абс. (%)	31 (81%)	325 (100%)	19 (100%)
Мелкопятнистая сыпь, абс. (%)	7 (18%)	82 (26%)	14 (73%)
Этапность высыпания, абс. (%)	38 (100%)	323 (99%)	19 (100%)
Средняя продолжительность периода высыпания, дней	3,3±0,36	4,6±1,8	5,4±1,6
Наличие пятен Филатова — Коплика в первые 2 дня высыпания, абс. (%)	—	28 (8%)	4 (21%)
Пигментация, абс. (%)	11 (29%)	282 (86%)	19 (100%)
Шелушение, абс. (%)	6 (15%)	98 (30%)	17 (89%)
Общая продолжительность заболевания, дней	6,6±0,9*	11,6±1,9	12,8±1,6

**Примечание.** \* — достоверность показателя между легкой и тяжелой формой кори  $p < 0,05$ .

нием — у 121 (31%), более выраженным на лице и ладонях. Средняя продолжительность болезни находилась в прямой зависимости от степени тяжести (табл. 2). Гладкое течение кори отмечалось у 208 (54%) пациентов. Причиной негладкого течения заболевания являлись: бронхит — у 64 (16%), пневмония — у 12 (3%). Обострение сопутствующих соматических заболеваний зафиксировано у 98 (25%) больных. Бронхит и пневмония у больных, лечившихся стационарно, носили вторичный характер. Поражение легких характеризовалось клиническими и рентгенографическими данными, характерными для очаговой бронхопневмонии. В общем анализе крови при осложненном течении кори отмечались лейкоцитоз  $15,9 \pm 3,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилия с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ до  $20,5 \pm 3,7$  мм/ч. При гладком течении кори количество лейкоцитов составляло  $6,8 \pm 2,1 \times 10^9$ /л, лимфоцитов —  $48,6 \pm 10,3\%$ , СОЭ —  $12,6 \pm 2,8$  мм/ч.

Предварительными диагнозами у 236 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в продромальном периоде кори, являлись: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у 78 (33%), корь — у 158 (67%), в периоде

высыпания (146 пациентов): корь — у 124 (85%), краснуха — у 5 (3,4%), ОРВИ, токсико-аллергическая реакция — у 15 (10,3%), инфекционный мононуклеоз — у 2 (1,3%). Приведенные результаты свидетельствуют, что меньшие затруднения в плане диагностики кори имелись в периоде высыпания.

## Клинические наблюдения

**Больной И.**, 22 года. Поступил в ГБУЗ АО «ОИКБ им. А.М. Ничоги» на 5-й день болезни, с направительным диагнозом «ОРВИ, токсико-аллергическая реакция».

Из анамнеза установлено, что заболевание началось с повышения температуры тела до 39,5 °С, сухого кашля. На 2-й день заболевания присоединились слизистые выделения из носа, слезотечение, светобоязнь, а на 5-й день появилась сыпь на лице и верхней части туловища.

При осмотре в приемном отделении: состояние средней тяжести. Катаральный конъюнктивит, гиперемия зева, пятна Филатова — Коплика на слизистой оболочке щек, деснах. На лице, туловище сыпь пятнисто-папулезного характера со склонностью к слиянию. Пальпируются заднешейные, подчелюстные лимфатические узлы. Число дыханий — 18 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Пульс — 116 в 1 мин, удовлетворительного качества. Тоны сердца громкие, ритмичные. Артериальное давление (АД) — 120/60 мм рт. ст. На 6-й день от начала болезни сыпь распространилась на нижние конечности. На 4-е сут со дня появления (8-й день от начала болезни) элементы сыпи стали угасать в том же порядке, как и появлялись (сверху вниз), превращаясь в светло-коричневые пятна (пигментация).

Заключительный диагноз: корь, типичная, средней степени тяжести. Диагноз подтвержден методом ИФА (обнаружены специфические IgM).

Клиническое наблюдение демонстрирует позднюю диагностику кори (в периоде высыпания) при наличии характерных симптомов болезни (лихорадка, катаральный синдром, конъюнктивит, пятна Филатова — Коплика, сыпь пятнисто-папулезного характера), позволяющих диагностировать или заподозрить это заболевание уже при первичном обращении к врачу в поликлинике. Имевшееся у больного увеличение лимфатических узлов является одной из особенностей кори у взрослых, как и увеличение продолжительности катарального синдрома, и должно учитываться врачом при оценке клинической симптоматики болезни.

**Больной В.**, 25 лет. Заболел 03.01.2019. Отмечал повышение температуры тела — 37,2–37,4 °С, недомогание, головную боль, слизистые выделения из носа, сухой кашель. Обратился за медицинской помощью 05.01.2019. Проводилось лечение на дому (базисная терапия ОРВИ): умифеновир, амброксол, цетиризин, преноксдиазин, аскорбиновая кислота. В последующие дни лихорадка сохранялась, кашель усилился, а 09.01.2019 температура тела повысилась до 39,5 °С и появилась сыпь на лице. Больной был осмотрен врачом скорой помощи и доставлен в ГБУЗ АО «ОИКБ им. А.М. Ничоги» с диагнозом: ОРВИ, бронхит.

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает, сведений о профилактических прививках нет.

При осмотре в приемном отделении 09.01.2019: состояние средней тяжести. Температура тела — 39,6 °С. Лицо одутловатое, веки отечные, конъюнктивит, гнойный секрет в углах глаз. Слизистая оболочка зева, полости рта отечная,

ярко гиперемирована. Десны рыхлые, гиперемированные, кровоточащие. На слизистых оболочках щек, губ пятна неправильной формы, размером 1–2 мм, возвышающиеся над поверхностью слизистой (пятна Филатова — Коплика). На лице пятнисто-папулезная сыпь сливного характера, единичные элементы петехиальной сыпи, носовое кровотечение. Пальпируются шейные, затылочные и подмышечные лимфоузлы размером до 0,5 см. Число дыханий — 19 в 1 мин. Дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипы проводного характера в небольшом количестве. Пульс — 96 в 1 мин, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены. АД — 100/60 мм рт. ст.

Наличие характерных симптомов (конъюнктивит, пятна Филатова — Коплика, пятнисто-папулезный характер сыпи) позволило диагностировать корь. При осмотре больного 10.01.2019 сыпь распространилась на туловище, а 11.01.2019 спустилась на конечности. Высыпание проходило на фоне лихорадки до 39 °С. Сыпь сохранялась до 14.01.2019 и разрешилась пигментацией сначала на лице, затем на туловище и конечностях. Шелушение было выражено слабо и отмечалось на лице, кистях рук и стопах. Общий анализ крови от 9.01.2019: лейкоциты —  $7,2 \times 10^9$ /л, формула крови не изменена, СОЭ — 30 мм/ч. Количество тромбоцитов —  $305 \times 10^9$ /л. Показатели системы гемостаза: время кровотечения — 250 с, протромбиновое время — 17,5 с, фибриноген — 2,8 г/л.

Диагноз кори подтвержден обнаружением IgM методом ИФА.

Приведенное клиническое наблюдение представляет типичную корь взрослых, у которых может удлиняться катаральный период, возможно увеличение лимфатических узлов, развитие геморрагической сыпи, сохранение пятен Филатова — Коплика в первые 2 дня высыпания. Невнимательный осмотр зева и слизистых полости рта у больных с экзантемой часто является причиной поздней диагностики кори, т. к. характерный для катарального периода кори синдром энантемы остается незамеченным.

## Выводы

1. В возрастной структуре заболевших корью в АО преувеличивает население в возрасте от 18 до 29 лет.
2. Доля серонегативных лиц, по результатам мониторинга напряженности коллективного иммунитета к кори, в индикаторных группах населения АО в 2013–2018 гг. составляла от 15,7% до 23,8%.
3. Корь у взрослых протекала типично, с преобладанием среднетяжелых форм у 85% больных.
4. При первичном обращении за медицинской помощью в продромальном периоде болезни корь диагностировалась у 67%, в периоде высыпания — у 85% пациентов.
5. Регистрация заболеваемости корью у взрослых, вакцинированных и ревакцинированных против кори, может быть связана со снижением постпрививочного иммунитета.
6. Эпидемическая ситуация по кори в последние годы свидетельствует о необходимости проведения дополнительных ревакцинаций против кори, возможно, через каждые 10 лет после последней ревакцинации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Симптомы гипофосфатазии могут проявляться в любом возрасте<sup>1,2</sup>

В результате снижения активности ЩФ и нарушения минерализации костной ткани у больных может отмечаться ряд прогрессирующих симптомов.



## ЗУБЫ

- Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов
- Нарушение прикуса
- Заболевания пародонта



## ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

У детей раннего возраста:

- Гипоплазия легких
- Дыхательная недостаточность
- Потребность в дыхательной поддержке, включая ИВЛ\*



## СКЕЛЕТ

- Рахитоподобные изменения скелета
- Деформации скелета
- Остеомалация
- Остеопения/остеопороз
- Переломы
- Боли в костях



## НЕРВНАЯ СИСТЕМА

- Витамин В<sub>6</sub>-зависимые судороги
- Краниосиностоз
- Повышение внутричерепного давления



## ПОЧКИ

- Нефрокальциноз
- Прогрессирующее повреждение почек
- Почечная недостаточность



## МЫШЦЫ/ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Мышечная слабость
- Болезнь отложения кристаллов пирофосфата дигидрата кальция (БКПД)/ псевдоподагра/ хондрокальциноз
- Боли в мышцах и суставах

## РОСТ

- Низкий рост
- Низкая масса тела

## РАЗВИТИЕ

- Задержка моторно-психического развития
- Отсутствие/задержка формирования ключевых навыков

## ФУНКЦИИ

- Инвалидность
- Утиная походка/ нарушение походки

\* ИВЛ – искусственная вентиляция легких



**Симптомы гипофосфатазии могут появиться в любом возрасте и ухудшиться с течением времени.**

**Литература:** 1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(suppl 2):380-388. 2. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. *Principles of Bone Biology.* Vol 2. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598.

# Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей

К.м.н. С.В. Николаева<sup>1</sup>, к.м.н. Ю.Н. Хлыповка<sup>1,2</sup>, к.м.н. А.Д. Музыка<sup>1</sup>, д.м.н. Д.В. Усенко<sup>1</sup>, д.м.н. С.В. Шабалина<sup>1</sup>, к.м.н. А.Ю. Медкова<sup>2</sup>, член-корр. РАН А.В. Горелов<sup>1,3</sup>, д.м.н. Ж.Б. Понежева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявление эволюции этиологических особенностей и клинических проявлений сочетанных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей за последние 17 лет.

**Материал и методы:** проведен сравнительный ретроспективный анализ этиологической структуры, контингента заболевших и клинической картины болезни в 2 группах детей, лечившихся в стационарах г. Москвы в разное время: в 2002–2003 гг. (1-я группа, n=130) и 2018–2019 гг. (2-я группа, n=133). Этиологию ОРВИ определяли методами полимеразной цепной реакции (исследование мазков и/или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты), иммуноферментного анализа (с определением антител к герпес-вирусам 1, 2, 6 типов, вирусу Эпштейна – Барр, цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной инфекциям) при поступлении ребенка в стационар.

**Результаты исследования:** в сравнимые периоды времени преобладали дети в возрасте до 6 лет (84,7% и 88% соответственно, p>0,05). Гендерных различий среди госпитализированных также получено не было. В 2018–2019 гг. отмечено более равномерное инфицирование в течение года, без четкой сезонности. По сравнению с началом 2000-х гг. отмечено увеличение доли расшифрованных (с 61,3% в 2002–2003 гг. до 76,3% в 2018–2019 гг.) и доли сочетанных (с 12,1% в 2002–2003 гг. до 17,3% в 2018–2019 гг.) ОРВИ у госпитализированных детей. Отмечено уменьшение доли детей 1-го года жизни и увеличение доли детей 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. В этиологической структуре ОРВИ сочетанной этиологии в последние годы произошла смена ведущего вирусного агента — с респираторно-синцитиального вируса (53% сочетанных ОРВИ в 2002–2003 гг.) на риновирус (34,8% в 2018–2019 гг.). Клинические проявления сочетанных ОРВИ у госпитализированных детей в указанные годы характеризовались острым началом, повышением температуры, катаральным синдромом. Установлена тенденция к большей выраженности температурной реакции, но меньшей ее длительности в 2018–2019 гг. В 2018–2019 г. выявлено уменьшение доли пневмоний по сравнению с 2002–2003 гг., что привело к более редкому назначению антибактериальной терапии во всех группах госпитализированных детей. Кроме того, в 2018–2019 гг. отмечено уменьшение выраженности аускультативных изменений в легких и их длительности.

**Выводы:** полученные данные позволяют рационально планировать профилактические и/или лечебные мероприятия, исходя из возрастных особенностей контингента детей, сезона года, клинических особенностей течения сочетанных ОРВИ.

**Ключевые слова:** дети, вирусные инфекции, ОРВИ, сочетанные инфекции, профилактика.

**Для цитирования:** Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Музыка А.Д. и др. Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей. ПМЖ. 2020;12:66–70.

## ABSTRACT

Evolution of acute respiratory viral coinfections in children

S.V. Nikolaeva<sup>1</sup>, Yu.N. Khlypovka<sup>1,2</sup>, A.D. Muzyka<sup>1</sup>, D.V. Usenko<sup>1</sup>, S.V. Shabalina<sup>1</sup>, A.Yu. Medkova<sup>2</sup>, A.V. Gorelov<sup>1,3</sup>, Zh.B. Ponezheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital and Polyclinic, Moscow

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

**Aim:** to analyze the changes in the etiology and clinical presentations of coexisted acute respiratory viral infections (ARVIs) in children over a 17-year period.

**Patients and Methods:** the comparative retrospective analysis of the etiology, population, and clinical presentations of ARVIs in children admitted to Moscow hospitals in 2002–2003 (group 1, n=130) and 2018–2019 (group 2, n=133) was performed. At admission, ARVI etiology was identified by polymerase chain reaction (oral or nasal smears and/or discharge, sputum) and enzyme immunoassay (antibodies to herpesvirus type 1, 2, and 6, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, Chlamydia, and Mycoplasma).

**Results:** children younger than 6 years predominated in both groups (84.7% and 88%, respectively, p>0.05). No gender differences were reported. In 2018–2019, the children were infected more evenly across the year, without clear seasonality. The increase in the percentage of the identified etiology of ARVIs (from 61.3% in 2002–2003 to 76.3% in 2018–2019) and the portion of ARVI coinfections (from 12.1% in 2002–2003 to 17.3% in 2018–2019) in children admitted to hospitals was revealed. Meanwhile, the percentage of children younger than 1 year reduced but the percentage of children aged 3–6 years visiting preschool facilities increased. Over the last years, the etiology of ARVI

*coinfections has changed from respiratory syncytial virus (53% of ARVI coinfections in 2002–2003) to rhinovirus (34.8% of ARVI coinfections in 2018–2019). The clinical presentations of ARVIs were characterized by acute onset, high temperature, and catarrhal syndrome. Temperature reaction tended to be more severe but of less duration in 2018–2019. The percentage of pneumonias reduced in 2018–2019 compared to 2002–2003. The result was less often prescription of antibacterial therapy in all groups of children. Additionally, reduced severity and duration of abnormal breath sounds revealed by auscultation was seen in 2018–2019.*

**Conclusions:** *our findings allow for a rational planning of preventive and/or therapeutic measures considering age-related characteristics of children, season, and the clinical features of ARVI coinfections.*

**Keywords:** *children, viral infections, ARVI, coinfections, prevention.*

**For citation:** *Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Muzyka A.D. et al. Evolution of acute respiratory viral coinfections in children. RMJ. 2020;12:66–70.*

## ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются актуальной проблемой педиатрии — из-за их распространенности, тяжести течения и исходов, наносимого экономического ущерба [1]. Возбудителями ОРВИ являются респираторные вирусы (аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы, вирусы гриппа, парагриппа). Разнообразие клинических форм заболеваний (от легкого ринита до тяжелой пневмонии), отсутствие патогномичных симптомов и схожесть клинической картины затрудняют установление этиологических агентов, ответственных за развитие болезни. Между тем быстрое и точное выявление каждого вирусного патогена, участвующего в инфекционном процессе, имеет решающее значение для тактики ведения пациентов. В последние десятилетия активно внедряются в клиническую практику и повседневную рутинную диагностику ОРВИ молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), что позволило повысить выявляемость возбудителей респираторных инфекций по сравнению с традиционными методами. Однако в большей степени данные методы диагностики доступны на этапе стационарного лечения и практически не применяются в амбулаторном звене. Очевидно, что раннее обнаружение и идентификация возбудителя могут поддержать решение врача относительно выбора подходящего лечения и немедленного использования противовирусных препаратов, таких как ингибиторы нейраминидазы (в случае выявления гриппа) — для пациента, членов семьи или контактных лиц. Клиницисты часто назначают антибактериальную терапию в тех случаях, когда этиологический агент инфекции не выявлен [2]. Поэтому, несмотря на отсутствие специфических противовирусных препаратов и симптоматическое лечение при большинстве ОРВИ, быстрое обнаружение вирусного возбудителя может помочь избежать излишнего использования антибиотиков.

В последние годы возрастает роль сочетанных респираторных инфекций у детей. По данным литературы, частота сочетанных ОРВИ может варьировать от 15% до 50% [3–8]. Сочетанная патология изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к развитию бактериальных осложнений и неблагоприятным исходам. Поскольку информация о состоянии здоровья и особенности течения ОРВИ у детей на современном этапе является крайне важной, это и определило актуальность проведенной работы.

**Цель исследования:** проанализировать эволюцию этиологических особенностей и клинических проявлений сочетанных ОРВИ у детей за последние 17 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен сравнительный ретроспективный анализ этиологической структуры, контингента заболевших и клинической картины болезни в 2 репрезентативных группах детей, лечившихся в стационарах г. Москвы в разное время: в 2002–2003 гг. (1-я группа, n=130) и 2018–2019 гг. (2-я группа, n=133).

Этиологию ОРВИ определяли методами ПЦР (исследование мазков и/или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты), иммуноферментного анализа (с определением антител к герпес-вирусам 1, 2 типов, вирусу герпеса человека 6А/В, вирусу Эпштейна — Барр, цитомегаловирусной, хламидийной, микоплазменной инфекциям) при поступлении ребенка в стационар. При госпитализации всем пациентам проводили исследования, включающие клинический анализ крови с анализом лейкоцитарной формулы и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, микробиологическое исследование биологического материала из зева с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. При наличии показаний использовали инструментальные методы диагностики: рентгенографию грудной клетки, электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое исследование. Все дети были осмотрены оториноларингологом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Для сравнения количественных показателей при подтвержденном нормальном распределении совокупностей использовались методы параметрической статистики. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. Сравнение средних значений проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

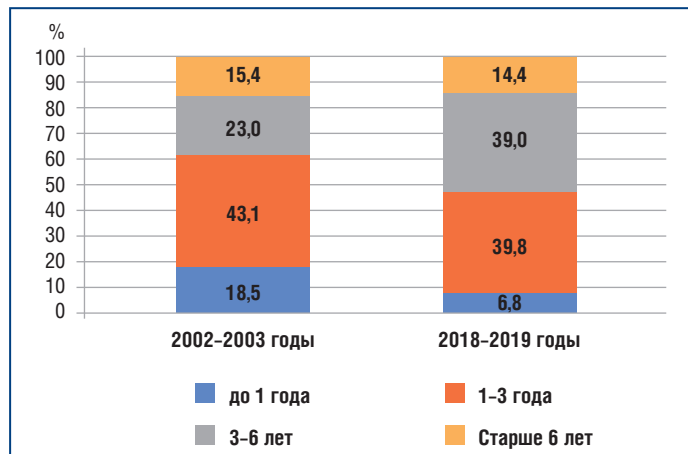
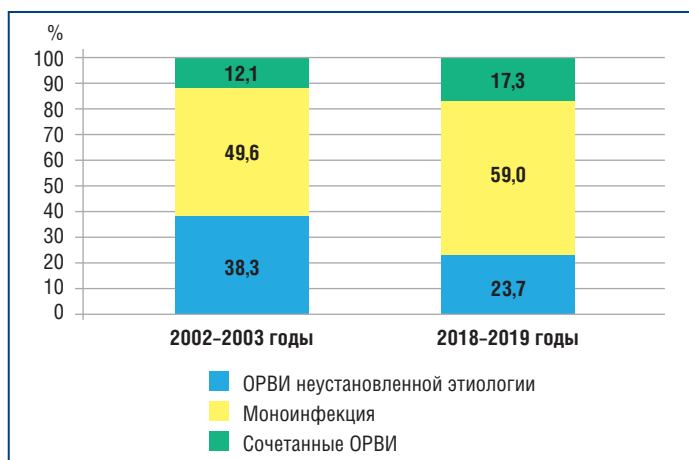
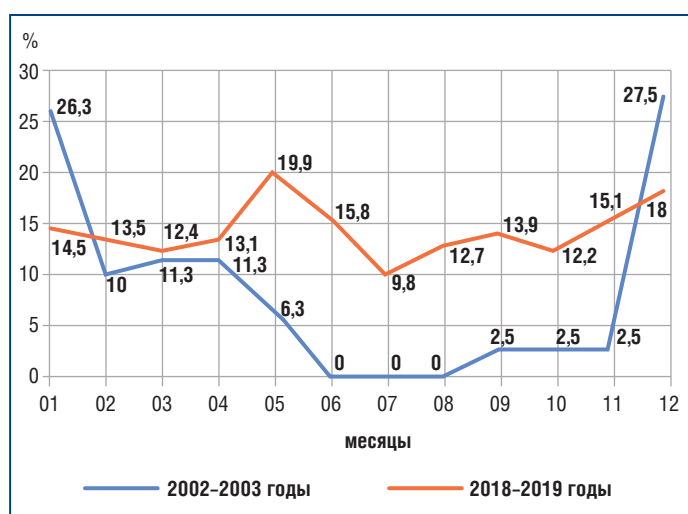
При сравнении контингента заболевших детей (табл. 1) установлено, что в обеих группах преобладали пациенты в возрасте до 6 лет (84,7% и 88% соответственно,  $p > 0,05$ ). Достоверных гендерных различий среди госпитализированных получено не было, однако мальчики заболевали несколько чаще, чем девочки (59,2% / 59,4% против 40,8% / 40,6%), что характерно для многих инфекционных заболеваний.

По сравнению с началом 2000-х гг. отмечено увеличение доли расшифрованных (с 61,3% в 2002–2003 гг. до 76,3% в 2018–2019 гг.) и доли сочетанных (с 12,1% в 2002–2003 гг. до 17,3% в 2018–2019 гг.) ОРВИ у госпитализированных детей (рис. 1). По-видимому, это может быть связано с использованием современных высокочувствительных методов

**Таблица 1.** Возрастной и гендерный состав групп госпитализированных детей с ОРВИ в сравниваемые годы

Параметр	2002–2003 (n=130), %	2018–2019 (n=133), %
Возраст детей:		
до 1 года	18,5	15,8
с 1 года до 3 лет	43,1	47,4
с 3 до 6 лет	23,1	24,8
6 лет и старше	15,3	12
Пол		
мальчики	59,2	59,4
девочки	40,8	40,6

**Примечание.**  $p > 0,05$  при сравнении параметров обеих групп во всех случаях.

**Рис. 2.** Возрастная структура детей с ОРВИ сочетанной этиологии в 2002–2003 гг. и 2018–2019 гг.**Рис. 1.** Этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных детей в 2002–2003 гг. и 2018–2019 гг.**Рис. 3.** Динамика госпитализации детей с ОРВИ в 2002–2003 гг. и 2018–2019 гг. (по месяцам)

этиологической диагностики (в частности, ПЦР), а также с открытием новых возбудителей ОРВИ у человека (бокавируса, метапневмовируса, коронавируса и др.).

В сравниваемые периоды отмечено изменение доминирующего возбудителя сочетанных ОРВИ. Если в 2002–2003 гг. наиболее частым вирусным сочетанием было сочетание РСВ с другим вирусным агентом (53% сочетанных ОРВИ), в первую очередь сочетание РСВ + аденовирус (23,1% детей), то в 2018–2019 гг. лидирующие позиции в структуре сочетанных ОРВИ стал занимать риновирус, на долю которого приходилось 34,8%. Сочетание РСВ + аденовирус в 2018–2019 гг. было зарегистрировано всего в 1,5% случаев, а наиболее частыми сочетаниями были риновирус + аденовирус (9,4%), риновирус + парагрипп (8,3%), РСВ + грипп (6%). Необходимо отметить, что в настоящее время отмечается доминирование риновирусов в структуре респираторных инфекций, что отражает общую закономерность по разным регионам [9–11].

Одновременно с эволюцией этиологической структуры сочетанных ОРВИ произошло и изменение возрастной структуры госпитализированных детей (рис. 2). Отмечено уменьшение доли детей 1-го года жизни и увеличение доли детей 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения.

В сравниваемые периоды времени изменилась годовая динамика госпитализации детей с сочетанными респираторными инфекциями (рис. 3): на фоне возрастания активности риновирусной инфекции, характеризующейся круглогодичной циркуляцией, сокращения числа случаев РСВ-инфекции (наиболее активной в зимне-весенний период) среди детей грудного и младшего возраста

**Таблица 2.** Степень тяжести ОРВИ сочетанной этиологии у детей в разные годы

Степень тяжести	2002–2003 (n=130)	2018–2019 (n=133)
Легкая	5 (3,8%)	5 (3,8%)
Средняя	121 (93,1%)	122 (91,7%)
Тяжелая	4 (3,1%)	6 (4,5%)

**Примечание.**  $p > 0,05$  при сравнении параметров обеих групп во всех случаях.

наблюдается более равномерная госпитализация в течение года, без четкой сезонности в холодное время, что также, вероятно, обусловлено и активным образом жизни родителей и их детей. При этом, как правило, одновременно заболевали не только дети, но и другие члены семьи, что может способствовать поддержанию циркуляции ОРВИ в популяции.

В сравниваемые периоды не выявлено изменения тяжести состояния госпитализированных с сочетанными ОРВИ детей, что, по-видимому, связано с сохраняющимися подходами к их госпитализации (табл. 2).

**Таблица 3.** Клинические особенности сочетанных ОРВИ в сравниваемые периоды

Параметр	2002–2003 гг.				2018–2019 гг.			
	РСВ + риновирус (n=20)	РСВ + грипп (n=20)	Риновирус + парагрипп (n=5)	Риновирус + аденовирус (n=5)	РСВ + риновирус (n=18)	РСВ + грипп (n=8)	Риновирус + парагрипп (n=23)	Риновирус + аденовирус (n=12)
Острое начало	80%	100%	100%	100%	100%	100%	91,3%	100%
Подострое начало	20%	–	–	–	–	–	8,7%	–
Субфебрильная температура	50%	–	80%	40%	38,9%	–	8,7%*	16,6%
Фебрильная температура	20%	25%	20%	60%	50%	87,5%	69,6%	41,7%
Гипертермия	30%	75%	–	–	–*	12,5%	21,7%	41,7%
Без температуры	–	–	–	–	11,1%	–	4,3%	–
Гиперемия зева	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ринит	100%	90%	80%	100%	100%	87,5%	100%	100%
Лающий кашель	10%	–	60%	–	–	–	21,7%	25%
Сухой кашель	75%	70%	–	20%	11,1%*	–	4,3%	–
Влажный кашель	15%	25%	60%	80%	72,2%	37,5%	52,2%	–*
Без кашля	–	5%	40%	–	16,7%	62,5%	17,4%	75%*
Жесткое дыхание	80%	100%	60%	100%	94,4%	62,5%	73,9%	66,8%
Влажные хрипы в легких	25%	25%	80%	–	50%	–	26%*	8,3%
Сухие хрипы в легких	75%	75%	40%	40%	16,6%*	–	13%	–
Острый бронхит	10%	45%	–	–	27,8%	25%	17,4%	–
Обструктивный бронхит	85%	5%	–	–	22,2%*	–	4,3%	–
Ларинготрахеит	5%	–	40%	–	–	37,5%	30,4%	25%
Легкая форма	–	–	–	–	5,6%	–	–	–
Среднетяжелая форма	100%	75%	100%	100%	94,4%	87,5%	91,3%	83,4%
Тяжелая форма	–	25%	–	–	–	12,5%	8,7%	16,6%
Острый катаральный средний отит	–	–	–	–	–	87,5%*	13%*	8,3%
Бактериальные осложнения (пневмонии)	15%	95%	60%	80%	27,8%	12,5%*	8,7%*	8,3%*
Антибактериальная терапия	50%	100%	80%	80%	61,1%	37,5%*	47,8%	33,3%
Длительность пребывания в стационаре	6,9±1	6,4±1,8	4,6±1	7,4±1	7,17±0,7	5±0,802	5,7±0,4	4,5±0,4*
Длительность лихорадки	4±0	5,4±3	3,9±1,1	4,6±0,5	2,83±0,4*	4,25±0,4	2,91±0,3	3,08±0,5
Длительность гиперемии зева	4,8±2,1	5,4±4,3	3,8±0,5	5,6±2	4,78±0,5	2,75±0,3	3,65±0,29	3,58±0,3
Длительность ринита	4±2,3	5,6±7	4,2±1,7	5,3±1,5	6,22±0,6	3,25±0,6	4,65±0,4	4,08±0,3
Длительность кашля	4,9±2,2	5,6±6,6	4,1±1,7	3,3±1,5	5,0±0,8	1,38±0,7	3,35±0,49	0,83±0,4
Длительность жесткого дыхания	3,8±2,2	6,2±6	3,9±1,2	2,6±2,8	5,11±0,5	1,75±0,5	2,74±0,55	2±0,46
Длительность хрипов в легких	4±0,2	4,2±1,6	3,6±0,5	4±1,7	2,78±0,5*	0,63±0,4*	1,17±0,4*	0,08±0,08*

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  при сравнении данного сочетания вирусов с аналогичным в период 2002–2003 гг.

Для выявления эволюции особенностей клинического течения сочетанных ОРВИ в сравниваемые периоды анализ проводился в 4 группах наиболее частых сочетаний: РСВ + риновирус, риновирус + аденовирус, рино-

вирус + парагрипп, РСВ + грипп (табл. 3). Клинические проявления сочетанных ОРВИ у госпитализированных детей характеризовались острым началом, повышением температуры, катаральным синдромом. При более

детальном изучении температурной реакции установлена тенденция к ее большей выраженности, но меньшей длительности в 2018–2019 гг. Исключение составляет группа РСВ + риновирус, для которой отмечено достоверное уменьшение доли гипертермии выше 39,5° С. В 2019 г. выявлено уменьшение доли пневмоний по сравнению с 2002–2003 гг., что привело к более редкому назначению антибактериальной терапии во всех группах госпитализированных детей, за исключением группы РСВ + риновирус. Кроме того, уменьшение выраженности аускультативных изменений в легких и их длительности отмечено во всех группах в 2018–2019 гг. Вышеперечисленные изменения клинической симптоматики, по-видимому, происходят в результате раннего назначения противовирусных препаратов, арсенал которых широко известен и доступен повсеместно.

## Выводы

1. За 17 лет наблюдений в возрастной структуре детей с респираторными инфекциями сочетанной этиологии снизилась доля детей 1-го года жизни и увеличилась доля детей в возрасте 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения.
2. В этиологии сочетанных ОРВИ возрос вклад риновирусной инфекции (до 34,8%), снизилась частота выявления РСВ, что отразилось на динамике госпитализации.
3. Клиническая картина сочетанных ОРВИ характеризуется острым началом, катаральным синдромом и лихорадкой, длительность которой сократилась.
4. Выявлено снижение осложнений от ОРВИ, а также более редкое использование антибактериальной терапии у госпитализированных детей.
5. Тестирование на основные респираторные патогены по-прежнему необходимо для оптимизации тактики терапии.

Полученные нами данные позволят рационально планировать профилактические и/или лечебные мероприятия, исходя из возрастных особенностей контингента детей, сезона года, клинических особенностей течения сочетанных ОРВИ.

## Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020 (in Russ.).]
2. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(2):20–27. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatchenko V.K. et al. Practice of treating acute respiratory infections in children in outpatient clinics of the Russian Federation: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(2):20–27 (in Russ.).]
3. Pajak B., Stefanska I., Lepek K. et al. Rapid Differentiation of Mixed Influenza A/H1N1 Virus Infections With Seasonal and Pandemic Variants by Multitemperature Single-Stranded Conformational Polymorphism Analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49(6):2216–2221. DOI: 10.1128/JCM.02567-10.
4. Kim S.R., Ki C.S., Lee N.Y. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay. *J Virol Meth.* 2009;156(1–2):111–116.
5. Roh K.H., Kim J., Nam M.H. et al. Comparison of the Seeplex reverse transcription PCR assay with the R-mix viral culture and immunofluorescence techniques for detection of eight respiratory viruses. *Ann Clin Labor Sci.* 2008;38(1):41–46.
6. Nascimento M., Souza A.V., Ferreira A.V. et al. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. 2010;65(11):1133–1137.
7. Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Особенности применения инозина пранобекса в терапии сочетанных респираторных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(3):81–89. [Vikulov G. Kh., Voznesensky S.L. Features of the use of inosine pranobex in the treatment of concomitant respiratory infections in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2019;14(3):81–89 (in Russ.).]
8. Anh Ha Lien Do, H Rogier van Doorn, My Ngoc Nghiem et al. Viral Etiologies of Acute Respiratory Infections Among Hospitalized Vietnamese Children in Ho Chi Minh City, 2004–2008. *PLoS One*. 2011;6(3): e18176. DOI: 10.1371/journal.pone.0018176.
9. Макарова А.В., Васильева О.В., Волкова А.А., Черкасова О.А. Риновирусная инфекция у детей. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22(4):8–11. [Makarova A.V., Vasilyeva O.V., Volkova A.A., Cherkasova O.A. Rhinovirus infection in children. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2019;22(4):8–11 (in Russ.).]
10. Сергеева Е.И., Иванова Е.В., Швалов А.Н. и др. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011–2012 гг. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(6):21–25. [Sergeeva E.I., Ivanova E.V., Shvalov A.N. et al. The structure of the incidence of respiratory viral infections in Novosibirsk and the Novosibirsk region in the epidemic season 2011–2012. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;68(6):21–25 (in Russ.).]
11. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2019;11(3):38–45. [Khmilevskaya S.A., Zryachkin N.I., Mikhailova V.E. Clinical and epidemiological features of acute respiratory infections in children and evaluation of the effectiveness of antiviral therapy. *Zhurnal infekologii*. 2019;11(3):38–45 (in Russ.).]



**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ  
С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ,  
ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР.<sup>1</sup>**

## **ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).**



**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ  
И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ  
РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ<sup>1,2</sup>**

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

PM-RU-2019-12-1201

ООО «Свикс Биофарма»  
125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом V ком. 4

**Swixx**  **BioPharma**  
Современные препараты доступны для всех

Реклама

# Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии

Д.м.н. О.И. Летяева

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

## РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлен современный взгляд на состояние колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщин, данные об этиологии, патогенезе инфекций, передаваемых половым путем, и урогенитальных инфекций. Рассматривается роль лактобациллярной флоры как основного фактора защиты генитального тракта от вторжения патогенов, обозначены потенциальные риски развития патологических процессов в случае функциональной неполноценности лактобактерий. Обсуждается роль микробных ассоциаций с позиции современной микробиологии. Представлены данные о значении микробных ассоциаций *Chlamydia trachomatis* с анаэробными микроорганизмами в инициации воспалительных и неопластических процессов. Рассмотрены вопросы коинфицирования генитальных микоплазм и *Trichomonas vaginalis*. Отражены современные представления о биопленках, формируемых *Gardnerella vaginalis*. Показаны новые данные об участии грибов рода *Candida* в поддержании патологического процесса в репродуктивном тракте женщин, особенности взаимодействия грибов с влагалищным эпителием. В обзоре также освещены вопросы иммунологической защиты при инфицировании облигатными и условно-патогенными микроорганизмами. Показана возможность рационального использования комбинированных препаратов (метронидазола и миконазола) для топической терапии микст-инфекций у женщин согласно современным научным данным и действующим клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** генитальный тракт, микробные ассоциации, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, урогенитальные инфекции, *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, биопленка, миконазол, метронидазол.

**Для цитирования:** Летяева О.И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии. РМЖ. 2020;12:72–76.

## ABSTRACT

Microbiome of the vaginal biotope: from norm to pathology

O.I. Letyaieva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The literature review presents data on the modern view concerning the state of colonization resistance of the female reproductive system, etiology, sexually transmitted infections pathogenesis, and urogenital infections. The review also considers the role of Lactobacillus flora as the main protection factor of the genital tract from pathogens invasion. Potential risks of pathological processes development in the case of functional inferiority of lactobacilli were indicated. The role of microbial associations was discussed from the perspective of modern microbiology. Data on the significance of microbial associations of *Chlamydia trachomatis* spp. with anaerobic microorganisms in the initiation of inflammatory and neoplastic processes were presented. The issues of co-infections amongst genital mycoplasmas and *Trichomonas vaginalis* were considered. Modern views about biofilms formed by *Gardnerella vaginalis* were also reflected. New data on fungi participation of the *Candida* genus in maintaining the pathological process in the female reproductive system, especially the interaction of fungi with the vaginal epithelium were shown. The review also highlights the issues of immunological protection during infection with obligate and opportunistic microorganisms. According to current research data and current clinical recommendations, the possibility of combined drug (metronidazole and miconazole) rational use for topical treatment of mixed infections in women was shown.

**Keywords:** genital tract, microbial associations, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, urogenital infections, *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, biofilm, miconazole, metronidazole.

**For citation:** Letyaieva O.I. Microbiome of the vaginal biotope: from norm to pathology. RMJ. 2020;12:72–76.

## РОЛЬ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ЗАЩИТЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН

Исследование микрофлоры репродуктивного тракта женщин имеет давнюю историю. Первопроходцами в изучении вагинальной микрофлоры были В.В. Строганов, А. Додерлейн, именно они показали ее значение в защите репродуктивного тракта женщин от потенциальной инфекции.

В.В. Строганов в своей докторской диссертации «Бактериологические исследования полового канала женщины в различные периоды ее жизни» писал: «Анатомические особенности женского полового канала создают условия для развития бактерий... Патогенные бактерии ослабляют-

ся в своей заразной силе, находясь во влагалище... Микробы влагалища уничтожают их».

В процессе эволюции сформировалась оптимальная и слаженная система защиты репродуктивного тракта женщин от патогенов. Одна из ключевых ролей в этой системе принадлежит колонизационной резистентности — совокупности механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре, обеспечивающих предотвращение заселения организма-хозяина посторонними микроорганизмами и включающих специфические факторы локального иммунитета и нормальную микрофлору [1].

Резидентную флору принято подразделять на облигатную и факультативную. Облигатные микроорганизмы играют значительную роль в защите репродуктивной системы от возбудителей инфекционных заболеваний и постоянно присутствуют во влагалище здоровой женщины [1, 2]. Факультативные микроорганизмы встречаются достаточно часто, но не постоянно. К транзитной флоре, привнесенной извне, относятся непатогенные, условно-патогенные микроорганизмы и облигатные патогены. Лактобактерии преобладают у 96% здоровых женщин и являются основными представителями облигатной микрофлоры, выполняют защитную функцию, которая связана с колонизирующей способностью и непосредственной антимикробной активностью [2, 3]. Лактобациллы, будучи плотно адгезированы на эпителиоцитах влагалища, являются неотъемлемой частью экологического барьера, блокируя рецепторы клеток слизистой оболочки, необходимые для адгезии болезнетворных микроорганизмов [3]. *Lactobacillus spp.* маловирулентны, однако исследования последних лет показывают, что при определенных условиях они могут вызвать инфекционный процесс. В литературе описаны немногочисленные случаи ассоциации *Lactobacillus spp.* с развитием поражений нижнего и верхнего отделов репродуктивного тракта [4]. Лактобациллы должны быть функционально активны, т. е. обладать способностью к продукции перекиси водорода. Только в этом случае можно говорить о полноценной стабилизирующей функции микробиоценоза во влагалище [5, 6]. На уровень кислотности вагинального отделяемого влияет не только концентрация и функциональная активность лактобациллярной флоры, но и наличие в избытке других факультативных и транзитных микроорганизмов. Присутствие анаэробной флоры, такой как *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*, может привести к резкому снижению кислотности влагалища и развитию дисбиотического процесса [6, 7]. Например, сопоставление данных клинической картины с результатами культуральной диагностики и состоянием микробиоценоза влагалища выявило состояние, характерное для цитолитического вагиноза у 36,54% обследованных женщин, при этом выявлены были лишь лактобактерии [8]. Микробиологические исследования у пациенток с различными клиническими диагнозами показали, что цитолитический вагиноз наиболее часто сопровождается эктопией шейки матки [8].

## Роль облигатных патогенов в развитии дисбиоза влагалища

По обновленным в 2015 г. данным ВОЗ, ежедневно 1 млн человек приобретают инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); ежегодно 357 млн оказываются заражены одним из четырех возбудителей: *Chlamydia trachomatis* (131 млн), *Trichomonas vaginalis* (143 млн), *Neisseria gonorrhoeae* (78 млн), *Treponema pallidum* (5,6 млн) [9]. В настоящее время воспалительные заболевания половых органов относят к смешанным полимикробным инфекциям, важнейшими возбудителями которых, по данным ВОЗ, являются анаэробно-аэробные ассоциации (25–60%), *N. gonorrhoeae* (25–40%), *C. trachomatis* (25–30%), *Mycoplasma spp.* (до 45%). По мнению ряда авторов, острые воспалительные заболевания придатков матки сопровождаются выраженным дисбиозом генитального тракта и часто протекают латентно [2].

По данным Американской ассоциации акушеров и гинекологов, выделения сопровождают не более половины эпизодов гонококкового или хламидийного цервицита и до 35% трихомонадных вагинитов, что свидетельствует о реверсии клинических симптомов и может затруднять своевременную диагностику и терапию. Возможно, определенную роль в изменении клинической картины заболеваний может играть и изменение состава факультативной микрофлоры.

Так, метагеномный анализ показал, что *C. trachomatis* достоверно чаще ассоциирована с микробиотой, в составе которой преобладают анаэробные бактерии, такие как *G. vaginalis*, *Prevotella amnii*, *Prevotella buccalis*, *Prevotella timonensis*, *Aerococcus christensenii* и *Variovorax guangxiensis*, присутствие этих микроорганизмов может выступать потенциальным биомаркером хламидийной инфекции [10]. Также установлено, что при хламидийной инфекции достоверно повышается продукция лактоферрина, интерлейкинов IL-6, -1 $\alpha$ , интерферонов IFN- $\alpha$  и - $\beta$  при очень низком уровне IFN- $\gamma$ , что способствует формированию хронического воспаления, характеризующегося повышенной продукцией иммунных медиаторов, ответственных за повреждение тканей. Более того, R.T. Fortner et al. указывают на потенциальный риск развития рака яичников у пациенток с серопозитивностью к *C. trachomatis* [11].

Трихомонадная инфекция занимает лидирующее место в структуре заболеваемости ИППП и чаще всего представляет собой микст-инфекцию [9]. Одновременно с *T. vaginalis* достаточно часто выявляются генитальные микоплазмы. Анализ данных 1257 женщин показал, что распространенность *M. hominis* составила 57,4%, *Ureaplasma urealyticum* — 54,9%. Из 50 пациенток с трихомониазом 76% были коинфицированы *M. hominis*, соответственно, пациентки с *T. vaginalis* имели повышенный риск инфицирования микоплазмами [12].

Трихомонадная инфекция сопровождается изменением видового состава резидентной микрофлоры с увеличением численности таких микроорганизмов, как *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae* и *Prevotella bivia*. Это клинически значимое взаимодействие указанных микроорганизмов может потребовать систематического скрининга микоплазм среди пациентов с трихомониазом для оптимального лечения ИППП [13]. Также очевидно, что трихомонады, являясь облигатными патогенами, способствуют инициации и реализации клеточного иммунного ответа с включением каскада цитокин-опосредованных реакций, индукции цитотоксичности, а характер и исход воспаления будут зависеть от спектра и уровня продуцируемых цитокинов, активности множественных протеиназ [14].

К облигатным патогенам, способным поражать урогенитальный тракт, относится *Mycoplasma genitalium*. Этот микроорганизм был выявлен D. Taylor-Robinson в начале 1982 г. *M. genitalium* является самой мелкой и подвижной бактерией, имеет колбообразную форму и удлиненную терминальную структуру, используемую для обеспечения скользящего движения, внедрения в слоистые, покрывающие эпителиальные клетки, для прикрепления к поверхности клеток и проникновения в них. Способность *M. genitalium* к прикреплению к поверхности эукариотических клеток определяется рецепторами, содержащими нейраминовую кислоту, что обуславливает выраженное цитопатогенное действие и формирование клеточного воспалительного ответа [15].

В публикации 2019 г. М.Р. Mahlangu et al. указывают на взаимосвязь *M. genitalium* и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), что было определено при обследовании 4731 пациентки [16]. Среди лиц, обследованных на ИППП, относительная распространенность *M. genitalium* у мужчин и женщин составила 8,9% и 10,6% соответственно, в то время как у ВИЧ-инфицированных пациентов частота выявления *M. genitalium* достигает 48,9%. Эта значительная разница в серопревалентности ВИЧ особенно выражена среди женщин [16].

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией любые патогены и патобионты могут сыграть критичную роль в развитии инфекционного процесса, в т. ч. новые патогены микроспоридии, вызывающие инфекции мочевыводящих путей, протекающие чаще в субклинической форме. М. Wesolowska et al. указывают на то, что микроспоридиоз может вызвать тяжелые осложнения или смерть у иммуносупрессивных пациентов, и предлагают включить обследование на микроспоридиоз в рутинный скрининг ВИЧ-позитивных пациентов, даже при бессимптомной форме [17].

## Воспалительные процессы, вызванные условно-патогенными микроорганизмами

Исследования последних лет привнесли существенные изменения в наши представления о роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных процессов урогенитального тракта.

В условиях современного социума прослеживается четкая тенденция к изменению этиологической структуры инфекционных заболеваний, а именно снижение удельного веса инфекций, вызываемых традиционными патогенами, и возрастающая роль условно-патогенных микроорганизмов, учащение случаев реверсии клинических признаков, сочетание мягкого клинического течения с поражением восходящих отделов мочеполового тракта, случаев осложненного течения с формированием комплекса патологических симптомов и/или синдромов, возрастающая частота микст-инфекций, когда этиологическую роль каждого из участников воспаления выделить трудно [18–22].

Симптоматика воспалительных заболеваний репродуктивного тракта определяется не только микроорганизмами, присутствующими во влагалище, но и многообразными функциональными расстройствами. По данным литературы, хроническое воспаление вызывает изменение морфологической структуры тканей, приводит к нарушению микроциркуляции, ишемии и к снижению ее функциональной активности, тем самым усугубляя микробиологические нарушения репродуктивной системы [23–25].

Нарушение иммунологического баланса макроорганизма приводит к неуправляемому росту микрофлоры, ее распространению за пределы определенного биотопа. Только массивное накопление микроорганизмов в очаге инфекции способно вызывать развитие инфекционного процесса. По мнению ряда авторов, такой критической массой может стать количество  $10^3$  КОЕ/мл микроорганизмов. Значительная антигенная нагрузка способствует усилению вирулентности микроорганизмов, формированию антибактериальной резистентности [24, 26].

Очевидно, что условно-патогенные микроорганизмы, являясь неотъемлемой частью вагинального биотопа, будут иначе взаимодействовать с иммунной системой человека, чем облигатные патогены, что сопровождается

изменением клинической картины, когда при отсутствии явных признаков острого воспаления в патологический процесс вовлекаются верхние отделы генитального тракта и существует реальная угроза нарушений рецепторного аппарата эндометрия, формирования спаечного процесса [19, 20, 23].

Доля вагинальных инфекций неспецифической этиологии составляет не менее 40% среди всех инфекций репродуктивной системы женщин, и наиболее частыми участниками сочетанного процесса являются ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ) микроорганизмы: *M. hominis*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Prevotella bivia* (73,9%), грибы рода *Candida* (32,5%), вирус папилломы человека (31%) [19, 24]. Достаточно часто приходится сталкиваться с состоянием аэробного вагинита, когда происходит снижение количества лактобацилл и воспаление развивается при участии аэробных микроорганизмов, в частности *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* [25]. Именно изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление несвойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагалища [25, 26, 28]. Проведенное в 2014 г. исследование, в котором приняли участие 1817 женщин, показало, что у 432 различное сочетание *U. urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *M. hominis*, грибов рода *Candida*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* было клинически значимо. Кроме того, в состав микробных ассоциаций входили такие микроорганизмы, как *S. epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*, *Corinebacterium xerosis*, *E. coli*, *E. faecalis* [27].

## Роль биопленок в развитии патологического процесса репродуктивного тракта

Сегодня факт, что 99% микроорганизмов находятся в составе биопленок, является доказанным. Биопленка с точки зрения биологии — особая экосистема, обеспечивающая жизнеспособность и сохранение составляющих ее видов микроорганизмов, увеличение их общей популяционной устойчивости [29]. Микроорганизмы в биопленке, не изменяя своей индивидуальной чувствительности, лучше выживают при воздействии антибактериальных препаратов, осуществляют электрическую коммуникацию, которая и обеспечивает их метаболическую взаимосвязь в биопленке [29–31]. Пять лет назад был описан один из механизмов взаимодействия микроорганизмов в составе биопленки. Исследователи установили, что волна деполяризации, запущенная метаболическим стрессом центрально расположенных бактерий, ограничивает способность периферических клеток захватывать глутамат и удерживать ионы аммония, делая эти метаболиты более доступными для центральных микроорганизмов. Высокая скорость диффузии ионов калия в водной среде способствует синхронизации метаболической активности даже на расстоянии [32]. Формирование биопленок в очаге воспаления ведет к развитию хронического воспаления и неэффективности проводимой терапии [28, 30, 31]. Интересным представляется взаимодействие грибов рода *Candida* и эпителиальных клеток влагалища. В работе А. Swidsinski et al. *Candida* были выявлены в 26 из 35 биопсий, полученных от женщин с вульвовагинальным кандидозом (ВВК),

но *Candida*, содержащие биопленку, не были обнаружены ни в одном из случаев. Гистопатологические поражения были исключительно инвазивными и сопровождалась вторжением гарднерелл и лактобактерий. Авторы пришли к выводу, что гистопатологические поражения ВВК несут преимущественно инвазивный и полимикробный характер и не напоминают биопленки, клиническое значение инвазии в ткани *Candida* неизвестно [33].

В этом же исследовании удалось установить, что ультраструктура эпителиоцитов влагалища после ВВК повреждена, местный иммунный ответ нарушен, а противогрибковые препараты могут значительно восстановить поврежденную структуру эпителия влагалища после ВВК и усилить защитную иммунную функцию эпителия влагалища [33].

Особое значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта принадлежит анаэробной микрофлоре, в частности *G. vaginalis*, которые, обладая уникальными адгезивными способностями, не ограничивают свое местоположение одним лишь влагалищем, а весьма успешно заселяют верхние отделы генитального тракта [33]. Еще 5–7 лет назад считалось, что этот микроорганизм не передается половым путем. Однако в исследовании 2019 г. было показано, что предполагаемый профиль передаваемого половым путем БВ, полученный на основании результатов эпидемиологических исследований, может совпадать с его биопленочной природой, распространением рассеянных клеток или клеточных агрегатов между хозяевами, т. е. передается не *G. vaginalis*, а фрагментом биопленки, в которую этот микроорганизм входит. Формирование биопленки *de novo* в ответ на длительное давление вагинальной экосистемы следует рассматривать как патогенетическую модель. Это обстоятельство позволит пересмотреть терапевтические подходы, которые до сих пор ограничивались ингибированием образования биопленки. Возможно, инновационное клиническое исследование с включением комбинационного подхода (с использованием метронидазола и поверхностно-активного вещества, специально предназначенного для разрушения биопленки) позволит существенно продвинуться в решении проблемы лечения рецидивирующего БВ [34].

Исход любого воспалительного процесса, независимо от его этиологии, — результат взаимодействия макро- и микроорганизма. Ряд патологических состояний, ведущих к дисфункциям факторов врожденного иммунитета, способствует активации условно-патогенной флоры, провоцируя воспалительные процессы различной локализации и степени тяжести. Дисфункции структур врожденного иммунитета обычно проявляются в снижении функциональной активности фагоцитирующих клеток: угнетении биоцидных функций, подавлении их секреторной активности, приводящей к снижению выработки биологически активных мессенджеров, что в конечном итоге приводит к стойким нарушениям в системе противомикробной защиты. Особенностью же воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является их длительное хроническое вялотекущее течение [18–20, 27]. С одной стороны, условно-патогенные микроорганизмы в процессе эволюции выработали ряд приспособительных свойств, позволяющих уходить от защиты иммунной системы макроорганизма, а с другой стороны, дисфункции в системе противомикробной защиты способствуют развитию хронического воспаления. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными определяются и пролиферативные изменения, проявляющиеся воспалительными инфильтратами в субэпителиальном слое. Цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский, нередко и в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани [23].

## Принципы терапии

Все эти обстоятельства заставляют нас принципиально изменить подход к терапии хронического воспалительного процесса. Важно не только воздействовать на этиологическую составляющую воспалительного процесса, устранить нарушения локального иммунологического статуса, но и препятствовать формированию и увеличению массы биопленки [7, 8, 19, 27]. И в этом аспекте весьма перспективной является комбинация лекарственных препаратов, действующих локально на различные группы агентов [35]. С учетом того, что наиболее частыми участниками микробных ассоциаций, приводящих к развитию

## Гинокапс



РУ – ПП–004061 МЗ РФ от 29.12.2016

метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг




ООО «ИННОЛЕК»

тел.: +7 (495) 653 81 49 www.innolec.ru


## ПОВОД сказать



**ИННОЛЕК**  
ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ  
ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

 препарат широкого спектра действия для лечения:

 смешанных вагинальных инфекций;

 бактериального вагиноза в сочетании с кандидозом.

 вагинальные капсулы не требуют хранения в холодильнике.



Реклама

инфекционно-воспалительного процесса, являются анаэробы и грибы рода *Candida*, актуальными могут быть препараты, в состав которых входят метронидазол и производное азолов.

В Порядке оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», Клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2017 г. препаратом выбора для лечения урогенитального трихомониаза и БВ называют препараты группы 5-нитроимидазола [36].

Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий и простейших. Спектр действия широк: в отношении *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, а также облигатных анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*) и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). Большинство аэробных микроорганизмов и факультативных анаэробов нечувствительны к метронидазолу, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против аэробов.

Для терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с грибами рода *Candida*, препаратом выбора являются азолы, в частности миконазол. Миконазол — эффективное антимикотическое средство, которое оказывает свое действие прежде всего на дерматофиты и дрожжевые грибы. При интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*. Миконазол подавляет биосинтез эргостерина в грибах и изменяет состав других липидных компонентов в мембране, что приводит к гибели грибковых клеток, при этом не изменяет состав нормальной микрофлоры и pH влагалища [37]. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации метронидазола и миконазола были отмечены в ряде исследований [35, 38].

Современный фармацевтический рынок предлагает различные лекарственные препараты для лечения анаэробной и микотической инфекции, однако практикующие врачи предпочитают комбинированные препараты с широким спектром действия. Одним из препаратов, где удачно сочетаются два активных компонента — метронидазол и миконазол, является Гинокапс, содержащий 100 мг метронидазола и 100 мг миконазола. Этот препарат для вагинального применения может успешно использоваться при БВ и ВВК в сочетании с приемом метронидазола внутрь. Согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2017) для терапии таких состояний предпочтительно применять местнодействующие препараты. При сочетании трихомонадной и микотической инфекции в случае выраженной экссудации, воспаления также рекомендуется одновременно с пероральными препаратами применение местнодействующих протистоцидных препаратов, но не рекомендуется проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами [30]. Следует отметить, что вспомогательные вещества, входящие в состав вагинальных капсул, такие как глицерин, ди-

оксид титана, лецитин, являются донатором фосфолипидов, способствуют уменьшению экссудации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что практически любые микроорганизмы, присутствующие во влагалище женщины, могут стать причиной инфекционно-воспалительного процесса, в основе патогенеза которого лежит разноплановое взаимодействие микрофлоры, иммунных и неиммунных механизмов защиты организма.

Наиболее часто практикующему врачу приходится сталкиваться с микст-инфекциями, когда возрастает суммарное воздействие инфектов, усиливается их вирулентность и резистентность к противомикробным препаратам. Ключевую роль в терапии таких состояний играют комбинированные препараты для локального использования. Действуя непосредственно в очаге воспаления на несколько микроорганизмов, вагинальные капсулы Гинокапс в сочетании с приемом метронидазола внутрь позволяют достичь желаемой концентрации препарата и избежать полипрагмазии. Использование эффективных и безопасных препаратов с учетом особенностей патогенеза урогенитальных инфекций позволяет обеспечить долгосрочный контроль над заболеванием.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

1. Красноженов Е.П., Ахременко Я.А. Колонизационная резистентность организма человека в норме и при патологии. Киров: МЦНИП; 2013. [Krasnozhenov E.P., Akhremenko Ya.A. Colonization resistance of the human body in normal and pathological conditions. Kirov: MCNIP; 2013 (in Russ.).]
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2008;5:8–14. [Kira E.F., Muslimova S.Z. Nonspecific vaginitis and its effect on the reproductive health of women (literature review). Reproduction problems. 2008;5:8–14 (in Russ.).]
3. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Акушерство и гинекология. 2016;9:87–93. [Kira E.F., Pekarev O.G., Molchanov O.L. et al. Comparative analysis of the efficacy and safety of parallel or sequential combination of metronidazole with lactic acid and a two-stage method of metronidazole plus probiotic. Multicenter randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2016;9:87–93 (in Russ.).]
4. Щербаклова Н.В., Сидорова Л.А., Фарленкова Е.Ю. Значение и роль лактобактерий в микроценозе урогенитального тракта женщин. (Электронный ресурс). URL: <http://www.dermatology.ru/collections/znachenie-i-rol-laktobakterii-v-mikrotsenoze-urogenitalnogo-trakta-zhenshchin>. Дата обращения: 12.09.2020. [Shcherbakova N.V., Sidorova L.A., Farlenkova E. Yu. The value and role of lactobacilli in the microcenoze of the urogenital tract of women. (Electronic resource). URL: <http://www.dermatology.ru/collections/znachenie-i-rol-laktobakterii-v-mikrotsenoze-urogenitalnogo-trakta-zhenshchin>. Access date: 12.09.2020 (in Russ.).]
5. Barrons R., Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin. Therap. 2008;30(3):453–468.
6. Шаталова А.Ю., Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Анализ факторов риска и клинико-лабораторных особенностей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста. Вестник дерматологии и венерологии. 2012;2:43–48. [Shatalova A.Yu., Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I. Analysis of risk factors and clinical and laboratory features of inflammatory diseases of the genitourinary tract in women of reproductive age. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2012;2:43–48 (in Russ.).]
7. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(4):244–249.
8. Guevara A., Santiago V., Domínguez A. Vaginosis citolítica: una entidad clínica poco conocida. Rev. Obstet. Ginecol. Venez. 2011;7(1):45–48.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза

Д.м.н. К.Ш. Ганцев, к.м.н. Ш.Р. Кзыргалин, К.Р. Ишмуратова

ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

## РЕЗЮМЕ

Позднее обнаружение диссеминации брюшины при опухолях органов брюшной полости по результатам визуальных неинвазивных и инвазивных методов диагностики (позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, лапароскопия и лапаротомия) обуславливает низкую выживаемость пациентов. Низкая эффективность диагностики на ранних стадиях, отсутствие единого подхода к выбору тактики лечения говорят о необходимости углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза.

Весьма актуальным в последнее десятилетие является изучение молекулярных механизмов развития злокачественных новообразований. Многочисленные исследования подтверждают участие микроРНК в развитии и прогрессировании рака. В обзоре рассматриваются современные представления о роли микроРНК в канцерогенезе рака желудка, колоректального рака и сопровождающего их перитонеального канцероматоза. Показана роль микроРНК в патогенезе онкологических заболеваний. Полученные в результате проведенного обзора данные говорят о важности изучения молекулярно-генетических особенностей опухолевого роста и о возможности применения микроРНК в качестве диагностических маркеров и факторов прогноза при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, рак желудка, колоректальный рак, перитонеальный канцероматоз, микроРНК, диагностические маркеры.

**Для цитирования:** Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Ишмуратова К.Р. Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза. РМЖ. 2020;12:77–79.

## ABSTRACT

The role of miRNA in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis

K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, K.R. Ishmuratova

Bashkir State Medical University, Ufa

Late diagnosis of peritoneal carcinomatosis in abdominal cancer verified by noninvasive and invasive imaging techniques (i.e., positron emission tomography, computed tomography, magnetic resonance imaging, laparoscopy, laparotomy etc.) accounts for low survival of these patients. Low efficacy of early diagnostic tests and a lack of a common approach to treatment choice demonstrate that the mechanisms of the development and progression of abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis are to be investigated.

Research of cancer molecular mechanisms is of particular importance over the last decade. Numerous studies support the involvement of microRNA (miRNA) in cancer development and progression. This article reviews current conception of miRNA role in the development of gastric and colorectal cancer and associated peritoneal carcinomatosis. The role of miRNA in cancer pathogenesis is described. Our findings demonstrate the importance of studying molecular genetic hallmarks of tumor growth and potential use of miRNA as a diagnostic marker and predicting factor in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis.

**Keywords:** abdominal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, miRNA, diagnostic markers.

**For citation:** Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Ishmuratova K.R. The role of miRNA in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis. RMJ. 2020;12:77–79.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. в мире заболели 18 млн человек, 9,5 млн человек скончались от онкологических заболеваний [1]. Ежегодно в России выявляются около 36 тыс. новых случаев рака желудка и свыше 60 тыс. случаев колоректального рака (КРР). Более 35 тыс. больных умирают от данных нозологий [2]. Выявление опухолей органов брюшной полости зачастую затруднено, что отсрочивает их раннюю диагностику и своевременное лечение. Вовлечение в процесс брюшины, как правило, обнаруживается достаточно поздно. Неинва-

зивные методы исследования характеризуются низкой информативностью в отношении локализованного канцероматоза брюшины. Для подтверждения диагноза требуется проведение инвазивных вмешательств, таких как лапароскопия или лапаротомия [3, 4].

Большие затруднения вызывает выбор тактики лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом (ПК). Несмотря на отсутствие альтернативных методов лечения, предложенный метод циторедуктивной хирургии в сочетании с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией возможно применять у ограниченной части больных [5]. Низкая эффективность диа-

гностики на ранних стадиях, отсутствие единого подхода к выбору тактики лечения свидетельствуют о необходимости углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости с явлениями ПК.

Обнаружение дифференциально экспрессируемых микроРНК при онкологических заболеваниях говорит о ключевой роли этих молекул в канцерогенезе. Выявленные микроРНК могут применяться в качестве диагностических маркеров и прогностических факторов. Раннее обнаружение признаков прогрессирования опухоли и поражения брюшины на молекулярном уровне позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентов, а также расширить группу лиц, у которых может быть проведена специфическая терапия. Это, в свою очередь, увеличит выживаемость и повысит качество жизни пациентов с раком органов брюшной полости. Более того, измерение уровня экспрессии микроРНК до и после лечения позволит оценить эффективность проводимой терапии, целесообразность ее дальнейшего проведения и, при необходимости, сменить курс лечения на более подходящий в каждом конкретном случае.

## МикроРНК в онкологии

Большая роль в изучении ключевых этапов канцерогенеза отводится молекулярно-генетическим исследованиям. В последнее десятилетие появилось большое количество исследований, посвященных роли малых регуляторных молекул геной транскрипции микроРНК. Они представляют собой класс коротких, не кодирующих белок молекул РНК, являющихся важными участниками эпигенетической регуляции [6]. В нормальных клетках они играют важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе и других биологических процессах. Изменения профиля экспрессии микроРНК обнаружены при развитии и прогрессировании большинства злокачественных новообразований. При этом они могут выступать в качестве онкогенов и супрессоров опухолевого роста [7].

На данный момент идентифицировано большое количество микроРНК как с повышенной, так и с пониженной экспрессией в опухолях разных локализаций. Отдельные микроРНК и их сочетания уже сейчас предлагается использовать в качестве диагностических маркеров и прогностических факторов. Также рассматривается возможность их применения в качестве ингибиторов опухолевого роста [8].

## МикроРНК и рак желудка

Рак желудка относится к опухолям органов брюшной полости, характеризующимся поздним обнаружением в связи с бессимптомным течением в большинстве случаев. Многочисленные исследования в области генетики выявили aberrантную экспрессию микроРНК при раке желудка. Было выяснено, что микроРНК-21 вызывает усиленную пролиферацию и ингибирование апоптоза в тканях опухоли [9]. В другом исследовании повышенная экспрессия микроРНК-421 была выявлена в 73% тканей рака желудка по сравнению с соседними нормальными тканями [10]. Таким образом, микроРНК-421 и микроРНК-21 могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров с целью выявления рака желудка. В 2018 г. L. Alessandrini et al. обобщили существующие исследования экспрес-

сии микроРНК при раке желудка. Была выявлена повышенная экспрессия микроРНК-449, -181с, -221, -222, -150, -146а, -124, -200с, -382, -125а-5р. В свою очередь, обнаружена пониженная экспрессия микроРНК-145 и -29а/с. Все вышеперечисленные микроРНК регулируют деятельность генов, ответственных за такие процессы, как пролиферация, регуляция клеточного цикла, инвазия, метастазирование, ангиогенез, апоптоз [11].

Недавние исследования показали, что микроРНК может применяться в терапии рака. К примеру, микроРНК-34 подавляет рост в нескольких опухолях, включая рак молочной железы, рак печени, рак легкого и рак желудка [12].

На сегодняшний день исследования в области эпигенетической регуляции опухолевого роста продолжают. Активно обсуждается возможность их применения как в диагностике, так и в лечении рака желудка.

## МикроРНК и колоректальный рак (КРР)

КРР является одной из частых причин смерти от рака во всем мире [13]. Исследование профиля экспрессии микроРНК выявило повышенную экспрессию микроРНК-31-5р в мутантных раках BRAF [14].

МикроРНК-21 — хорошо изученная нуклеотидная последовательность, которая считается одним из многообещающих неинвазивных биомаркеров для раннего выявления КРР. МикроРНК-21 высоко экспрессируется на ранней стадии КРР [15]. Многочисленные исследования подтвердили перспективы использования микроРНК-21 в качестве одного из диагностических биомаркеров для раннего обнаружения этого онкологического заболевания [16].

В 2010 г. проводилось одно из первых исследований по обнаружению микроРНК в стуле пациентов с КРР. Анализ уровня экспрессии показал нарушение регуляции микроРНК-21 и микроРНК-106а, которые также были предложены в качестве потенциальных биомаркеров для скрининга КРР [17].

В другом исследовании уровня микроРНК в образцах стула была обнаружена повышенная экспрессия микроРНК-17-92а и микроРНК-135b у пациентов с КРР по сравнению с таковой в кале здоровых людей. Эти микроРНК были также предложены в качестве потенциальных маркеров неинвазивного скрининга КРР [18].

Изучение механизмов эпигенетической регуляции опухолевого роста продолжается. Активно проводятся исследования по разработке биомаркеров, которые могут использоваться для прогнозирования и мониторинга ответа на лекарственную терапию при КРР.

## Молекулярно-биологические нарушения при перитонеальном канцероматозе

ПК представляет собой позднюю стадию проявления опухолей органов брюшной полости. Вовлечение в патологический процесс брюшины чаще всего происходит бессимптомно. Наличие ПК снижает общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости. Это обуславливает важность рассмотрения проблемы.

Механизм развития ПК представляет собой сложный многоступенчатый процесс, требующий углубленного и всестороннего изучения. Перспективным направлением является обнаружение биомаркеров с целью прогнозирования течения заболевания и определения места дальнейшего распространения.



S. Neublein et al. идентифицировали микроРНК, которые дифференциально экспрессируются среди образцов КРР без отдаленных метастазов, с метастазами в печени или брюшину. Они определили, что микроРНК-31-5р избыточно экспрессируется у пациентов с КРР, у которых был диагностирован ПК. Таким образом, риск отдаленного метастатического распространения может быть предсказан, исходя из молекулярного профиля первичной опухоли [19].

Сообщается, что слой перитонеальных мезотелиальных клеток, выстилающий брюшную полость, способен подвергаться мезотелиально-мезенхимальной трансформации (ММТ), важному морфологическому изменению в процессе прогрессирования рака. Многие исследования показали, что благодаря ММТ клетки мезотелия приобретают повышенную инвазивную способность и присоединяются к раковым клеткам, а также приобретают способность синтезировать воспалительные и ангиогенные факторы. В 2018 г. Q. Li et al. опубликовали результаты исследования, в котором определили, что экзосомальная микроРНК-21-5р, полученная из опухоли желудка, способствует метастазированию в брюшину посредством ММТ. Они показали возможность использования экзосомальной микроРНК-21-5р в качестве новой терапевтической мишени метастатического поражения брюшной полости при раке желудка [20].

В 2017 г. J. Zheng et al. выяснили, что микроРНК-136 может значительно ингибировать специфичные для рака желудка метастазы в брюшину путем подавления его целевого гена *HOXC10*. Они также показали, что ее низкая экспрессия в значительной степени связана с увеличением перитонеального метастазирования и ухудшением прогноза [21].

Y. Takei et al., проведя в 2018 г. исследование на ортотопических моделях рака у мышей, заявили о возможности применения микроРНК-200с и микроРНК-141 и их генов-мишеней *ZEB1/ZEB2* для терапии диссеминированного поражения брюшины у пациентов со скirrрозным раком желудка [22].

Весьма противоречивые данные были получены в исследовании M. Tokuhisa et al., результаты которого были опубликованы в 2015 г. Исследователи идентифицировали несколько РНК, присутствующих в экзосомах, в перитонеальном асците, перитонеальном лаваже и метастатических клеточных линиях ПК. В качестве значительно дифференцируемых были отобраны следующие микроРНК: микроРНК-1202, -1207-5р, -1225-5р, -320с и -4270. Было обнаружено, что микроРНК-1225-5р активируются на более поздних стадиях рака желудка, в то время как в первичной ткани рака желудка микроРНК-1225-5р, как правило, подавлялась. В этом же исследовании было выяснено, что вышеуказанная микроРНК в первичном опухолевом очаге ингибирует рост и инвазию раковых клеток. Полученный результат позволяет предположить, что микроРНК-1225-5р в перитонеальном лаваже высвобождается нормальной тканью в качестве ингибитора опухолевого роста или облегчает прикрепление раковых клеток к брюшине [23].

сопровожающих развитие и течение ПК, позволит расширить диагностический подход к данной проблеме. Основная цель применения молекулярно-генетического исследования путем оценки уровня микроРНК — повышение эффективности оказания медицинской помощи путем внедрения новых методов диагностики ПК и своевременного начала лечения. Данные научной литературы показывают, что дифференциально экспрессируемые микроРНК могут найти свое применение не только в диагностике, но и в терапии онкологических заболеваний в качестве супрессоров опухолевого роста. Такой подход позволит повысить медиану выживаемости и улучшить качество жизни пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями органов брюшной полости с явлениями ПК.

### Литература

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today — IARC. (Electronic resource). The Global Cancer Observatory, 2019. URL: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets-cancers>. Access date 18.04.2020.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Abate D. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
3. Klump B.D., Schwenzer N., Aschoff P. et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):64–71. DOI: 10.1007/s00261-012-9881-7.
4. Yonemura Y., Canbay E., Endou Y. et al. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(5):623–636. DOI: 10.1517/14656566.2014.879571.
5. Li C., Yan M., Chen J. et al. Surgical resection with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2010;102(5):361–365. DOI: 10.1002/jso.21628.
6. Almeida M.L., Reis R.M., Calin G.A. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011;717(1–2):1–8. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009.
7. Lynam-Lennon N., Maher S.G., Reynolds J.V. The roles of microRNA in cancer and apoptosis. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2009;84(1):55–71. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2008.00061.
8. Kamps R., Brandão R.D., Bosch B.J. et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. DOI: 10.3390/ijms18020308.
9. Chan S.H., Wu C.W., Li A.F. et al. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association. *Anticancer Res.* 2008;28(2A):907–911.
10. Jiang Z., Guo J., Xiao B. et al. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol.* 2010;45(1):17–23. DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6.
11. Alessandrini L., Manchi M., De Re V. et al. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1683. DOI: 10.3390/ijms19061683.
12. Wang R., Ma J., Wu Q. et al. Functional role of miR-34 family in human cancer. *Curr Drug Targets.* 2013;14(10):1185–1191. DOI: 10.2174/13894501113149990191.
13. Colorectal cancer Source: Globocan 2018 Number of new cases in 2018, both sexes, all ages. (Electronic resource). URL: <http://gco.iarc.fr/today>. Access date 18.04.2020.
14. Noshio K., Igarashi H., Nojima M. et al. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway Carcinogenesis. *2014;35(4):776–783.* DOI: 10.1093/carcin/bgt1374.
15. Toyama Y., Takahashi M., Hur K. et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(12):849–859. DOI: 10.1093/jnci/djt101.
16. Kanaan Z., Rai S.N., Eichenberger M.R. et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013;258(3):400–408. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc.
17. Link A., Balaguer F., Shen Y. et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(7):1766–1774. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0027.
18. Koga Y., Yasunaga M., Takahashi A. et al. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(11):1435–442. DOI: 10.1158/1940-6207.
19. Heublein S., Albertsmeier M., Pfeifer D. et al. Association of differential miRNA expression with hepatic vs. peritoneal metastatic spread in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):201. DOI: 10.1186/s12885-018-4043-0.
20. Li Q., Li B., Li Q. et al. Exosomal miR-21-5p derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via mesothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):854. DOI: 10.1038/s41419-018-0928-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ известных литературных данных показал важность изучения молекулярно-биологических механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости. Поиск ключевых молекул микроРНК,

*В Новый год  
возьмите самое лучшее.*

*Ваш*

**www.rmj.ru**



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье  
в закладке «Жизнь» после регистрации  
в наступающем 2021 году!

# Сиофор® метформин

500 МГ · 850 МГ · 1000 МГ

**В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет<sup>1</sup>**

**Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии<sup>1\*</sup>**

**Благоприятно воздействует на липидный обмен<sup>1</sup>**



## КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА<sup>1</sup>

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-010419, Сиофор® 850 П N013674/01-300719, Сиофор® 1000 ЛС-002180-040919.

2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа».

\* В монотерапии

**Краткая информация по медицинскому применению:** Торговое название: Сиофор® 500/850/1000. Международное непатентованное название: метформин. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой. **Показания к применению (Сиофор® 500/850/1000):** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для адекватного контроля концентрации глюкозы в плазме крови при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки; у взрослых в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином у детей старше 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с преддиабетом; дополнительные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 45 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (например, диарея, рвота), тяжелые инфекционные заболевания, шок; острые или хронические состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей, например, дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, острый инфаркт миокарда, шок; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутривенным введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в т.ч. ангиография или урография); внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств при радиологических исследованиях может приводить к нарушению функции почек; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; печеночная недостаточность, нарушение функции печени; лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. **Взрослые. Монотерапия или в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами для перорального применения.** Рекомендуемая начальная доза препаратов Сиофор® 500 и Сиофор® 850 составляет 2-3 таблетки в сутки, препарата Сиофор® 1000 – ½ таблетки в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 или 1 таблетки препарата Сиофор® 1000. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. В случае перевода пациента на лечение препаратами Сиофор® 500/850/1000 с терапией другими гипогликемическими лекарственными препаратами, следует прекратить прием последних и начать принимать один из препаратов Сиофор® 500/850/1000 в указанных выше дозах. **Одновременное применение с инсулином.** Препараты Сиофор® 500/850/1000 и инсулин можно комбинировать для улучшения гликемического контроля. Стандартная начальная доза препаратов Сиофор® 500 или Сиофор® 850 составляет 1 таблетка 2-3 раза в сутки, препарата Сиофор® 1000 – ½ таблетки 2-3 раза в сутки с постепенным повышением дозы с интервалом приблизительно в одну неделю до средней суточной дозы 3-4 таблетки препарата Сиофор® 500, 2-3 таблетки препарата Сиофор® 850 или 2 таблетки препарата Сиофор® 1000; дозу инсулина определяют на основании концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза метформина составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. **Пожилые пациенты.** Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозы препаратов Сиофор® 500/850/1000 подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. **Дети от 10 до 18 лет.** Монотерапия с одновременным применением с инсулином. Стандартная начальная доза составляет 500 или 850 мг 1 раз в сутки во время или после основных приемов пищи. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная суточная доза метформина для детей составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. При одновременном применении с инсулином дозу инсулина определяют на основании концентрации глюкозы в плазме крови. **Монотерапия при преддиабете.** Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. **Пациенты с почечной недостаточностью.** Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Функция почек должна тщательно контролироваться (каждые 3-6 месяцев). Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен. **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по применению препаратов Сиофор® 500 П N013673/01-010419, Сиофор® 850 П N013674/01-300719, Сиофор® 1000 ЛС-002180-040919. Информация для специалистов здравоохранения.

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01  
<http://www.berlin-chemie.ru>

Реклама

# OptiFibre®

## ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

# 1

Естественным  
образом  
помогает работе  
и освобождению  
кишечника



# 2

Способствуют  
восстановлению  
баланса  
кишечной  
микрофлоры

## Регулярная работа кишечника и укрепление иммунитета<sup>1,2</sup>

100% растворим

Без вкуса

Без запаха

**НАТУРАЛЬНЫЙ  
СОСТАВ 100%**

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО



 Сделано  
в Германии

СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000013.02.19 от 18.02.2019

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

<sup>1</sup> Surveillance on Stool Form and Incidence of Infections Utilized for Prevention of Infections by Highly Fermentable Dietary Fiber. - C. Takahashi, Dietitian from Hokusei Hospital. - June 2020; ESPEN 2020

<sup>2</sup> Investigates the Effect of Highly Fermentable Dietary Fiber to Reduce Influenza Infection. - M. Ogiwara, Nurse from Matsutoshi Hospital. - JSPEN 2020

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.